

ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ М.ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

ПОТАПОВ ВЛАДИМИР ВЛАДИМИРОВИЧ

**ИЗМЕНЕНИЯ ТЕНЗИО- И РЕОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
СЫВОРОТКИ КРОВИ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У
ПАЦИЕНТОВ, ОПЕРИРОВАННЫХ НА СЕРДЦЕ**

14.01.20 - анестезиология и реаниматология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Кузнецова И.В.

Донецк – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ТЕНЗИО- И РЕОМЕТРИЯ ПЛАЗМЫ И СЫВОРОТКИ КРОВИ. РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА СЕРДЦЕ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1. Реологические характеристики крови при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Актуальность проблемы	14
1.2. Реологические, тензио- и реометрические характеристики крови и ее компонентов (плазмы и сыворотки).....	15
1.3. Теоретическая обоснованность применения метода изучения поверхностного натяжения и дилатационной вязкоупругости в биологических жидкостях	19
1.4. Клиническая гемореология и процесс внутрисосудистого тромбообразования.....	21
1.4.1. Нарушение целостности эндотелия	24
1.4.2. Изменение реологических свойств крови	27
1.4.3. Снижение скорости кровотока	29
1.5. Нормоволемическая гемодилюция и вязкость крови. Влияние искусственного кровообращения при операциях на открытом сердце на реологические свойства крови и ее компонентов	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	34
2.1. Характеристика клинических групп	34
2.1.1. Клинические оценочные системы, использованные в работе	38
2.2. Характеристика методов исследования.....	40
2.2.1. Клинико-лабораторные методы.....	40
2.2.2. Стандартные методы инструментального обследования.....	42
2.2.3. Физико-механические методы исследования сыворотки и плазмы крови....	42

2.3. Изучение тензиометрических и реологических характеристик биологических жидкостей по методу висящей капли (теория метода).....	43
2.4. Техника эксперимента.....	52
2. 5. Статистические методы исследования	54
ГЛАВА 3. ИЗМЕНЕНИЯ ТЕНЗИО- И РЕОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЫВОРОТКИ КРОВИ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ, ОПЕРИРОВАННЫХ НА СЕРДЦЕ	58
3.1. Сравнительная характеристика изменений тензиометрических показателей плазмы и сыворотки крови больных и контрольной группы.....	58
3.2. Сравнительная характеристика изменений реометрических (реологических) показателей плазмы и сыворотки крови больных и контрольной группы.....	62
3.3 Изменения “реологически активных” биохимических маркеров и показателей тензио- и реометрии плазмы и сыворотки крови у больных 1 и 2 групп в периоперационном периоде.....	69
3.4. Тензио- и реометрическая характеристика применяемых инфузионных сред. Динамика изменений тензио- и реометрических параметров сыворотки крови во время искусственного кровообращения.....	72
3.5 Влияние инфузионной терапии на тензио- и реометрические характеристика сыворотки крови в периоперационном периоде.....	79
3.6 Характеристика состояния системы гемостаза в группах 1 и 2, взаимосвязь с тензио- и реометрическими характеристиками плазмы крови.....	84
3.7. Характеристика тензио- и реометрических показателей группы 3 (острый инфаркт миокарда).....	88
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	94
ВЫВОДЫ	108
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	111
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	113
ПРИЛОЖЕНИЕ	131

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АВС - активированное время свертывания

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

БАВ - биологически активные вещества

ДАТ - двойная антитромбоцитарная терапия

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИК - искусственное кровообращение

КФК-МВ – креатинфосфокиназа- МВ

МАКШ - маммарно-аортокоронарное шунтирование

НФГ - нефракционированный гепарин

НМГ - низкомолекулярный гепарин

ОКС- острый коронарный синдром

ОИМ- острый инфаркт миокарда

ОИТ - отделение интенсивной терапии

ПАВ - поверхностно-активные вещества

ПИВ - поверхностно-инактивные вещества

ПН - поверхностное натяжение

ПВ - протромбиновое время

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

ССВО - синдром системного воспалительного ответа

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ЧТКА - чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика

SOFA- Sequential Organ Failure Assessment

п/о - послеоперационный период

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — ведущая проблема здравоохранения и общества в целом, так как 50% всех случаев смерти в Российской Федерации происходит в результате этих заболеваний. В последние десятилетия в экономически развитых странах отмечается неуклонное снижение смертности от болезней системы кровообращения. Однако частота летальных исходов остается все еще высокой. Лидирующее место среди причин смертности занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС) (Дадашова Г.М., 2015; Mozaffarian D., 2016; Глущенко В.А., 2019).

Каждый пациент с этой патологией, независимо от ее генеза, получает препараты, влияющие на свертывающую систему крови (антиагреганты и антикоагулянты), которые должны препятствовать тромбообразованию. Несмотря на постоянный прием антиагрегантов и непрямых антикоагулянтов, у пациентов сохраняется риск возникновения тромбозов шунтов и клапанов, что указывает на необходимость поиска новых, несвязанных напрямую с системой гемостаза, путей решения проблемы.

Как известно, причиной внутрисосудистого образования тромбов, помимо активации системы гемостаза в зоне поврежденного эндотелия, является замедление кровотока. В свою очередь, скорость кровотока зависит от состояния гемореологических параметров в системе микроциркуляции, которые не подчиняются законам ньютоновской жидкости (Iijima et al., 2004; Byrne et al., 2007; Ogasawara et al., 2007).

Существует достаточное число работ, в которых отражены реологические свойства крови и функциональное состояние эндотелия микроциркуляторного русла сосудистой системы. На уровне системы микроциркуляции принципиальное значение имеет вязкость сыворотки и плазмы крови (Huan et al., 2011; Mehdiet al., 2012). Выделяют множество причин, обуславливающих

изменение гемореологических параметров и приводящих к повышению вязкости сыворотки и плазмы крови в зависимости от увеличения содержания низко- и крупномолекулярных белков плазмы крови (Yereretal., 2010; Baskurt et al., 2011). С гемодинамической точки зрения, появление синдрома гипервязкости приводит к нарушениям микроциркуляции, внутрисосудистому образованию тромбов, снижению доставки кислорода к тканям (Муравьев А. В. 2007; Lovely R.S. 2010).

В последние годы отмечается рост интереса к исследованиям межфазных (адсорбционных и реологических) характеристик сыворотки крови при различных патологиях. Недостаточно изученным остается динамика изменений реологических свойств сыворотки и плазмы крови у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, оперированных в условиях искусственного кровообращения (ИК). Для пациентов с данной патологией характерно активное ятрогенное вмешательство в систему гемостаза с целью тромбопрофилактики (назначение антиагрегантов и антикоагулянтов прямого и непрямого действия, инфузионной терапии), последствия которого для гемореологии пациента в литературе освещены недостаточно (Suhretal., 2009). Гемореология, вязкость и микроциркуляция тесно взаимосвязаны (Langbein D., 2002; Donnez P., 2007; Давыдкина И.Л., 2017)

По данным литературы известно, что, в отличие от нормы, при ишемии миокарда отмечается более низкая, по сравнению со здоровыми лицами, вариабельность микрокровотока, что свидетельствует о наличии неблагоприятных изменений на уровне микроциркуляции (Ослякова О.А., 2012). У пациентов с ИБС повышение вязкости плазмы связано, в основном, с увеличением концентрации фибриногена, общего холестерина и глюкозы. Кроме того, отмечается повышение адгезивной и агрегационной активности тромбоцитов и эритроцитов, что приводит к образованию мелких и крупных тромбо- и эритроцитарных агрегатов (Sugimori H., 2012; Simmonds M.J., 2013).

Современные рекомендации по профилактике и лечению артериальных тромбозов (в том числе и коронарных) сводятся к назначению препаратов, подавляющих агрегацию тромбоцитов и повышающих антикоагулянтную

активность крови. То есть, во главу угла профилактики и терапии тромбозов ставится устранение последствий реализации компонентов триады Вирхова, а не предупреждение условий для их возникновения. Можно предположить, что дополнительное акцентирование внимания на коррекции гипервязкости крови (как одного из предикторов тромбообразования) может повысить эффективность проводимой терапии по профилактике и лечению артериальных тромбозов у пациентов с ИБС (Сиротин Б.З., 2008; Муравьев А.В., 2009; Ослякова А.О., 2012; Глазков А.А., 2016).

Показатели поверхностного натяжения, отражают перераспределение низко- и крупномолекулярных соединений в объёме циркулирующей крови. Одним из наиболее важных моментов является формирование на границе жидкой составляющей крови и клеточных структур, с которыми она соприкасается (эндотелий сосудов и форменные элементы крови), зоны потенциальной энергии, большей, чем у аналогичных молекул в соответствующих объёмных фазах (Tornberg E., 1978; Miller R., 1994; Казаков В.Н., 1999; Fainerman V.B., 2018).

В современной литературе недостаточно освещены теоретические аспекты изменения комплекса биогемореологии крови, где учитываются не только отклонения, возникающие в системе гемостаза, но и гемореологические параметры крови и ее компонентов (плазмы и сыворотки) (Kwaan H.C., 2002; Танашян М.М., 2016). В настоящее время отсутствует информация о тензио- и реометрических, то есть о физико-механических свойствах наиболее часто применяемых в анестезиологии и интенсивной терапии кристаллоидных и коллоидных растворов. Недостаточно изучено их влияние на гемореологические свойства биологических жидкостей (Chabanel, 1994; Krishnan A., 2005; Kesmarky G., 2008).

При организации оказания помощи больным кардиохирургического профиля, целесообразно в перечень мероприятий первичного обследования включать анализ реологических характеристик крови. Данное исследование позволяет получить более полную информацию о клинической картине патогенетических изменений в сердечно-сосудистой системе. Внедрение метода

определения поверхностного натяжения и дилатационных вязкоупругих свойств плазмы и сыворотки крови в клиническую практику позволит глобально оценивать гемореологические параметры. Полученные новые знания будут способствовать снижению риска развития возможных осложнений в периоперационном периоде у пациентов, оперированных на сердце.

Цель исследования: повышение эффективности диагностики факторов риска неблагоприятного исхода после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения на основании анализа изменений тензио- и реометрических показателей плазмы и сыворотки крови.

В соответствии с этим были поставлены следующие **задачи:**

1. Провести сравнительный анализ тензио- и реометрических показателей плазмы и сыворотки крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и здоровых добровольцев.
2. Изучить вклад белков свертывающей системы крови в изменение показателей поверхностного натяжения и дилатационной вязкоупругости плазмы и сыворотки у пациентов с хронической сердечной недостаточностью оперированных в условиях искусственного кровообращения.
3. Изучить зависимость между показателями тензио- и реометрии сыворотки крови и степени тяжести пациентов, оперированных на сердце в условиях искусственного кровообращения.
4. Провести анализ тензио- и реометрических показателей растворов для первичного заполнения контура искусственного кровообращения для оценки их вклада в реологию крови.
5. Изучить изменения показателей поверхностного натяжения и дилатационной вязкоупругости сыворотки крови в интраоперационном периоде в ответ на острую гемодилюцию на этапе искусственного кровообращения.
6. Уточнить характер связи между тензио- и реометрическими данными и показателями коагулограммы на фоне проведения антиагрегантной и антикоагулянтной терапии.

7. Разработать критерии диагностики факторов риска неблагоприятного исхода после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения на основании анализа изменения тензио- и реометрических показателей плазмы и сыворотки крови.

Объект исследования – система гомеостаза при хирургической патологии сердца (ИБС, клапанная патология); инфаркт миокарда.

Предмет исследования – поверхностное натяжение и дилатационные вязкоупругие свойства сыворотки и плазмы крови; биохимические, общеклинические и коагулогические показатели крови у больных.

Методы исследования:

1. Клинические (оценка состояния больного по шкале SOFA в 1-е сутки после операции, оценка степени риска операции по шкале EuroScore II, оценка степени ХСН по шкале NYHA 1994 г).
2. Клинико-лабораторные (общий анализ крови, коагулограмма, биохимический анализ крови, лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ)).
3. Физико-механические (поверхностное натяжение и дилатационная вязкоупругость плазмы и сыворотки крови)
4. Статистические (статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью компьютерного анализа (программы Microsoft Excel, Statistica 10.0).

Научная новизна. Впервые установлено, что показатели поверхностного натяжения и дилатационных вязкоупругих свойств сыворотки и плазмы крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью отличаются от таковых у здоровых добровольцев и могут быть использованы для прогнозирования течения хронической сердечной недостаточности.

Впервые изучены тензио- и реометрические свойства растворов для первичного заполнения аппарата искусственного кровообращения.

Впервые изучено влияние острой гемодилуции во время искусственного кровообращения на диффузионный массоперенос у больных с приобретенными клапанными пороками и ишемической болезнью сердца на изменение показателей

поверхностного натяжения и дилатационных вязкоупругих свойств сыворотки и плазмы крови.

Впервые изучены изменения показателей поверхностного натяжения и дилатационной вязкоупругости плазмы крови на фоне применения антикоагулянтов (нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин и варфарин) при лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и приобретенной клапанной патологией сердца.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании результатов проведенных исследований разработан и внедрен в клиническую практику "Способ ранней диагностики развития хронической сердечной недостаточности". Патент Украины на полезную модель №141910 от 27.04.2020, Бюл.№8.

Установлена роль тензиометрических показателей как раннего маркера диагностики неблагоприятного коронарного события.

На основании ранговой корреляции Спирмена установлена взаимосвязь между равновесным поверхностным натяжением и шкалой SOFA.

Установлено, что плазма, в отличие от сыворотки, характеризуется высокой стабильностью показателей поверхностного натяжения и дилатационных вязкоупругих свойств в ответ на внешние воздействия различного генеза.

Изучены тензио- и реометрические характеристики растворов для первичного заполнения контура ИК, и их взаимодействие с кровью больного во время процедуры ИК.

Установлена взаимосвязь острой гемодилюции и ССВО во время ИК с изменениями процессов адсорбции/десорбции и диффузии на границе раздела фаз (кровь-эндотелий).

Не выявлено взаимосвязи коагулологических показателей с тензио- и реометрическими показателями на фоне проведения антиагрегантной и антикоагулянтной терапии.

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделения кардиохирургической интенсивной терапии ДОКТМО; а также используются в

педагогическом процессе на кафедре анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Тензиометрические характеристики сыворотки крови здоровых добровольцев и пациентов с хронической сердечной недостаточностью отличаются по показателям динамического и равновесного поверхностного натяжения, что свидетельствует о существенном приросте поверхностно-активных веществ в сыворотке крови у пациентов.

2. Тяжесть органной дисфункции у пациентов по шкале SOFA коррелируют со снижением равновесного поверхностного натяжения.

3. Острая гемодилюция и контакт крови с неэндотелизированной поверхностью во время искусственного кровообращения приводят к изменению вязкоупругих свойств сыворотки крови на фоне неменяющихся тензиометрических параметров.

4. Увеличение в динамике лечения количества поверхностно-активных веществ в сыворотке крови свидетельствует о развитии острого повреждения миокарда и может быть использовано в диагностических целях у пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения.

Степень достоверности и апробация результатов. Все клинические этапы исследований проводились автором лично. Соискателем проведен патентный поиск, разработан дизайн исследования, собран клинический материал, проанализированы данные тензио- и реометрических показателей, биохимических, общеклинических, коагулологических методов исследования. Автор принимал непосредственное участие в клиническом обследовании и лечении всех больных на базе отделения кардиохирургической интенсивной терапии. Диссертантом самостоятельно выполнено более 300 заборов крови из периферической вены (до операции, на 5-й мин ИК, на 1-е и 7-е сутки после операции), анализ данных поверхностного натяжения и дилатационных вязкоупругих свойств сыворотки и плазмы крови.

Совместно с научным руководителем проанализирован характер изменений поверхностного натяжения и дилатационных вязкоупругих свойств сыворотки и плазмы крови у больных во время ИК, что может быть использовано как неспецифический ранний маркер диагностики неблагоприятного коронарного события, что позволит целенаправленно проводить интенсивную терапию нарушений гемореологических свойств крови. Соискателю принадлежит более 50 % идей и разработок в совместных печатных работах.

Комиссией по проверке состояния первичной документации диссертационной работы установлено, что имеющиеся результаты соответствуют определенным разделам диссертации, объективно подтверждают достоверность исследования. Выводы вытекают из полученных результатов и соответствуют фактическому материалу. В работе использованы современные методы исследования. Исследования были проведены на аппаратуре, которая прошла метрологический контроль, что подтверждается актом метрологической экспертизы. Проверено наличие таблиц, графиков, вероятность проведенной статистической обработки материала. Проверка первичной документации свидетельствует о полной достоверности всех материалов, на изучении и обработке которых написана диссертация. Изложенные в диссертации данные получены в результате исследования и обработки достоверных фактов. При сверке обобщенных данных с фактическими материалами установлено их полное соответствие (получен соответствующий акт).

Основные положения диссертации представлены автором на: III Международном медицинском форуме Донбасса «Наука Побеждать... Болезнь» (г. Донецк, 2019 г); международной научной конференции, посвященной 80-летию Пензенской области и 20-летию Медицинского института Пензенского государственного университета (г. Пенза, 11–14 сентября 2019 г); VIII Международной научной конференции "Беликовские чтения" (г. Пятигорск 5-6 декабря 2019 г). XXVI Всероссийская конференция молодых учёных с международным участием "Актуальные проблемы биомедицины 2020" (г. Санкт-Петербург 26-27 марта 2020). Результаты работы доложены на расширенном

заседании кафедры анестезиологии, интенсивной терапии, медицины неотложных состояний ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО 18.09.20.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, 5 - статьи в изданиях, утвержденных ВАК ДНР и РФ, 1-статья в сборнике научных работ, 2 - тезисы в сборнике научных работ, 2 - статьи в иностранных журналах (США), из них 1 - статья в журнале входящем в перечень Scopus. Получен 1 патент Украины на полезную модель. Получено положительное решение о выдаче патента на изобретение Российской Федерации от 25.09.2020 (Заявка № 2020114334/14(023948)).

ГЛАВА I

ТЕНЗИО- И РЕОМЕТРИЯ ПЛАЗМЫ И СЫВОРОТКИ КРОВИ. РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА СЕРДЦЕ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ (Аналитический обзор литературы)

1.1. Реологические характеристики крови при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Актуальность проблемы

Заболевания сердечно-сосудистой системы, в том числе ишемическая болезнь сердца (ИБС), являются одной из основных причин смерти или формирования инвалидности среди трудоспособного населения в развитых странах. Ежегодно от данного типа заболеваний в мире умирает около 16,7 млн. человек [3,8,10,28,53,65]. Биологическим субстратом для ИБС являются атеросклеротические изменения в стенке коронарных сосудов. Многие авторы трактуют эти изменения как следствие хронической воспалительной патологии сосудов [14,15,23,50,51], в развитие и прогрессирование которой вносит свою лепту внутрисосудистое воспаление, в свою очередь сопровождающееся нарушениями реологических свойств крови [1,6,12,25,56,62]. Более того, установлена достоверная связь между изменениями реологических свойств крови и вероятностью развития ишемических нарушений [9,17,19,70-72]. Например, известно, что у пациентов с острой коронарной недостаточностью, при резистентности к стандартной медикаментозной терапии, выявляется также повышенная вязкость крови [2,4,30].

При лечении острого инфаркта миокарда (ОИМ) после восстановления кровотока в инфаркт-зависимой артерии путём чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) не всегда достигается адекватная миокардиальная реперфузия вследствие микроваскулярной обструкции или феномена no-reflow.

Данный феномен встречается с частотой от 5 до 50% после выполнения ЧКВ у пациентов с ОИМ [13,24,46]. У пациентов с сахарным диабетом (СД) предрасположенность к подобным феноменам особенно выражена [55,57,67]. Состояние гемостаза и реологических свойств крови, про- и антиоксидантной системы, особенно в условиях хронического гликирования является одним из патогенетических факторов, определяющих вероятность развития осложнений такого характера при проведении реваскуляризации миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа. В связи с этим актуальность разработки методов диагностики и коррекции нарушений системы гемостаза и реологических свойств крови для клинической кардиологии очевидна. Это диктует необходимость поиска способов ранней диагностики и предупреждения развития реперфузионных и других осложнений в процессе реваскуляризации миокарда и послеоперационном периодах [21,34,37,52].

1.2. Реологические, тензио- и реометрические характеристики крови и ее компонентов (плазмы и сыворотки)

Реология (от греч. *rheos* – течение, поток и ... логия) – совокупность методов исследования течения и деформации реальных сред, например, жидкостей, обладающих структурной вязкостью, дисперсных систем, обладающих пластичностью [9,21,35,60,155]. Реологические характеристики поверхности является важным для широкого круга систем – от чистых жидкостей до коллоидных систем (эмульсии, суспензии). Однако особенно важны исследования реологических свойств межфазных слоев поверхностно-активных веществ (ПАВ), включая белки, поверхностно-активные полимеры, смеси ПАВ, поверхностно-активные супрамолекулярные системы [20,36,43,77,94].

Детальное понимание потоковых свойств крови обеспечивает *гемореология* – наука о деформации и течении крови и ее форменных элементах [69,96]. В ее содержание включается исследование общих потоковых свойств цельной крови и анализ микрореологических свойств ее форменных элементов *in vitro* и *in vivo*. Сюда же относят и исследования взаимодействия между клеточными элементами

цельной крови и клетками эндотелия сосудов [22,39]. Реологические свойства цельной крови и ее текучесть (величина, обратная вязкости), определяются рядом параметров и зависят от скорости сдвига, его времени, а также размеров и геометрии системы, в которой находится изучаемый образец крови [42].

Кровь - это неньютоновская жидкость, рассматриваемая как суспензия или эмульсия, которая имеет особое реологическое поведение. Важным регулятором реологии крови является агрегирование и деформируемость эритроцитов. Деформируемость эритроцитов является определяющим фактором вязкости крови при высоких скоростях сдвига, а при низких скоростях сдвига агрегация эритроцитов отражает вязкость крови [41,55,61,63].

Вязкость плазмы является основным определяющим фактором капиллярного кровотока посредством микроциркуляции и согласно закону Хагена-Пуазейля, увеличение вязкости крови уменьшает кровоток в зоне микроциркуляции, что может способствовать повреждению ткани, нарушая их оксигенацию [38,59].

Реологию жидкости можно физически описать по ее вязкости. Вязкостью (η) называют внутренние силы “сцепления” и “трения”, определяющие текучесть крови (сПуаз, мПа•с). Ее определяется как коэффициент пропорциональности между напряжением и скоростью сдвига: $\eta = \tau / \gamma$. Свойства течения крови относятся к числу основных детерминант правильной тканевой перфузии и оксигенации. Изменения биореологии крови играет существенную роль в патологических процессах [21,42,139].

Взаимосвязь между реологическими свойствами крови и поверхностным натяжением прослеживается по формуле числа капиллярности, которое отражает соотношение между вязким трением и поверхностным натяжением [140].

Поверхностно-активные вещества (ПАВ) – это вещества с асимметричной молекулярной структурой, молекулы которых содержат одну или несколько гидрофильных групп и один или несколько гидрофобных радикалов. Такая структура, называемая амфифильной, обуславливает поверхностную

(адсорбционную) активность ПАВ, т.е. их способность концентрироваться на межфазных поверхностях раздела (адсорбироваться), изменяя их свойства [31,74,158].

Межфазные слои обычно самопроизвольно организуются на границах раздела фаз в результате адсорбции ПАВ из растворов. Толщина межфазных слоев не превышает нескольких десятков нанометров, поэтому их относят к двумерным системам. Важным источником информации о структуре и свойствах адсорбционных (межфазных) слоев ПАВ являются их реологические характеристики. Сопоставление реологических характеристик межфазных слоев с их составом и внутренним строением предопределяет выбор и оптимизацию их состава для различных практических применений [40,148,159].

Адсорбционные слои ПАВ характеризуются определенными механическими свойствами, наиболее значимыми из которых являются упругость и вязкость. Эти свойства обусловлены способностью молекул ПАВ взаимодействовать друг с другом и образовывать структурированные адсорбционные слои. Современные экспериментальные методы исследования реологических свойств межфазных слоев на границах раздела фаз относятся к двумерной и трехмерной (2 и 3D) реологии. Наибольшее применение нашли методы дилатационной реологии [115,136].

В состав биологических жидкостей человека (кровь, моча, лимфа, синовиальная, околоплодная, спинномозговая жидкостии и т. д.) входят низко-, средне- и высокомолекулярные ПАВ, такие как белки (включая белковые фракции, иммуноглобулины различного типа, фибриноген), липиды (холестерин, триглицериды, α -, β -, пре β -липопротеиды, фосфолипиды) и молекулы средней массы (МСМ). Эти соединения способны адсорбироваться на жидких границах раздела фаз, понижая поверхностное и межфазное натяжение, ускоряя или замедляя процессы переноса вещества и энергии через биологические мембраны. Более того, многие процессы переноса с участием поверхностно-активных соединений, как например связывание кислорода и выделение углекислого газа,

включают стадии адсорбции и десорбции на межфазной поверхности [33, 44]. При различных патологиях происходят изменения биохимического гомеостаза биологических жидкостей и, вероятно, в первую очередь в отношении поверхностно-активных компонентов. Таким образом, изучение поверхностного (межфазного) натяжения биологических жидкостей человека может дать дополнительную информацию, которая может быть использована в клинической практике для диагностики заболеваний и контроля лечения больных [32,33,].

МСМ — физиологически активные компоненты с токсическими свойствами, занимающие по молекулярной массе промежуточное положение между пулом белков и аминокислотами. МСМ подразделяют на две группы. Одна группа — вещества низкой и средней молекулярной массы, соединения небелковой природы с молекулярной массой от 0,3 до 5 кДа. Другая группа — это олигопептиды, пептиды с молекулярной массой не более 10 кДа. В небольшой концентрации МСМ присутствуют в крови здоровых людей, однако при эндогенной интоксикации их содержание значительно возрастает [46,98].

Система, в которой поверхностно-активный компонент растворим, является более сложной (плазма, сыворотка, кровь, цереброспинальная жидкость, моча и др.), так как многие явления в таких системах вызваны неравновесным состоянием поверхностного слоя. В образовании поверхности начинают участвовать адсорбционно-десорбционные процессы, которые определяют равновесное состояние поверхности и скорость его достижения. Так как молекулы ПАВ обладают меньшим значением поверхностного натяжения, то адсорбируясь на поверхности, они замещают более полярные молекулы менее полярными, при этом создавая градиент концентрации в приповерхностном слое. В свою очередь диффузионные процессы стремятся восстановить равенство концентраций во всей системе. Окончательное равновесие наступает, когда осмотические силы (диффузия), стремящиеся выровнять концентрацию, уравниваются поверхностными молекулярными силами, стремящимися целиком заполнить

поверхность молекулами, обладающими наименьшей свободной поверхностной энергией [143,146-149,159].

При всех критических состояниях организма определяющим патологическим процессом является гипоксический синдром и последующий энергодефицит. Последствиями энергетического дефицита являются нарушения обмена веществ в цитоплазме и митохондриях, ацидоз, повреждение биологических мембран. При этом изменяется обмен между клеткой, интерстициальной жидкостью, эндотелием сосудов и содержимым капилляров, развивается блок микроциркуляции [107, 108]. Изменения в реологических переменных крови способствуют уменьшению кровотока и оксигенации тканей [109,151].

1.3 Теоретическая обоснованность применения метода изучения поверхностного натяжения и дилатационной вязкоупругости в биологических жидкостях

Одним из важнейших свойств всех биологических жидкостей является ПН. Оно определяет силу сцепления между молекулами, а также геометрическую форму поверхности жидкости [36,79]. Возникновение ПН обусловлено наличием свободной поверхности и особым положением молекул жидкости на границе раздела фаз [36,79,101]. Эти молекулы, в отличие от молекул в глубине жидкости, окружены однородными молекулами не со всех сторон [2-3,36,101], и взаимодействуют с молекулами, как той же жидкости, так и другой фазы. Воздействие молекул жидкости на однородные молекулы поверхностного слоя отличается от воздействия на них со стороны молекул другой фазы [2,79]. Следствием этого является то, что средняя энергия молекулы, находящейся на поверхности раздела фаз, отличается от средней энергии такой же молекулы в объеме фазы

На границе жидкой фазы с газом поверхностная энергия всегда положительна, поскольку частицы конденсированной фазы взаимодействуют друг с другом сильнее, чем с молекулами газа, и поверхность раздела фаз обладает

избытком некомпенсированной потенциальной энергии [2,3,36,115]. На границе двух конденсированных фаз (например, жидкость-жидкость) ПН называют межфазовым.

Наличие сил ПН делает поверхность жидкости похожей на упругую растянутую пленку, с той только разницей, что упругие силы в пленке зависят от площади ее поверхности (т.е. от того, как пленка деформирована), а силы ПН не зависят от площади поверхности жидкости. Чем больше силы межмолекулярного взаимодействия, тем выше ПН. Благодаря силе ПН - жидкость моментально не улетучивается [31,38,76].

Согласно второму закону термодинамики, энергия Гиббса системы самопроизвольно стремится к минимальному значению, следовательно, любая фаза будет стремиться самопроизвольно уменьшить свою поверхностную энергию. Поэтому, в случае отрицательного ПН ($\sigma < 0$) фаза стремится увеличить свою площадь. В случае положительного ПН ($\sigma > 0$) поверхностная энергия фазы будет уменьшаться либо в результате уменьшения площади поверхности фазы (образования сферической и идеально гладкой поверхности, именно поэтому капля жидкости в невесомости принимает сферическую форму [36;115]), либо в результате уменьшения ПН при появлении на поверхности раздела фаз новых молекул растворенного вещества в результате адсорбции [88,90,122].

Изменения площади межфазной поверхности (например, поверхности капли биологической жидкости или раствора сурфактанта) нарушают адсорбционное равновесие и инициируют процессы, которые ведут к восстановлению равновесного состояния системы. Такими восстановительными процессами являются: диффузионный перенос вещества из объема к поверхности капли, процессы адсорбции/десорбции сурфактанта, конформационные изменения или агрегация адсорбированных молекул, химические реакции в поверхностном слое и т.д. Если изменение площади поверхности капли происходит по гармоническому закону (синусоидальные деформации) и относительно невелико (менее 10%), то связь между изменением площади поверхности и ответом системы на это возмущение (изменением поверхностного натяжения) может быть

выражена через дилатационный модуль, который учитывает все релаксационные процессы, влияющие на поверхностное натяжение [64,102].

1.4. Клиническая гемореология и процесс внутрисосудистого тромбообразования

Микроциркуляция - это сложная система поддержания динамического равновесия объемных и массовых параметров жидкости и веществ в тканях, то есть сохранение гомеостаза внутренней среды организма [9,17,41,144]. Система микроциркуляции выполняет важную роль в процессах гемодинамики, а расстройства капиллярного звена кровотока занимают ключевое место в генезе различных заболеваний. Исследование регуляторных механизмов микроциркуляции представляет важную проблему, от решения которой зависит выяснение ряда вопросов, имеющих важное значение для теории и практики физиологии и медицины. Прежде всего это относится к закономерностям микрогемодициркуляции и транскапиллярного обмена таких жизненно важных органов, как сердце, головной мозг, легкие и др. Это относится также к исследованию микроциркуляции при экстремальных состояниях организма [29,42,145] .

Реологическим фактором, во многом определяющим микроциркуляторный кровоток, является вязкость крови. Накопленные за последние десятилетия сведения свидетельствуют о том, что повышенная вязкость крови является независимым фактором риска самых различных патологических состояний вследствие нарушения микроциркуляции [41,99]. На уровне микроциркуляторного русла изменения вязкости крови особенно значимы, так как сопротивление на уровне микроциркуляции составляет до 70% общего сосудистого сопротивления [42,124]. Гемодинамические параметры, состав и свойства крови в микрососудах определяют не только характер ее течения, но и силы, управляющие переносом воды и веществ через эндотелий капилляров [18, 70]. Одним из важных факторов, существенным образом влияющим на капиллярное гидростатическое давление и на баланс жидкости между

микрососудистым руслом и тканью является вязкость крови [44,132]. К настоящему времени накоплен значительный объем данных, показывающий важную роль изменения реологических свойств крови как в условиях нормы, так и при наличии патологического процесса в организме [152]. Оптимизация текучести крови при воздействии на организм экстремальных условий служит адаптивной реакцией, увеличивающей резервные возможности системы кровообращения и организма в целом [153]. С другой стороны, повышение вязкости крови при патологии приводит к ухудшению ее транспортных возможностей, появлению тканевой гипоксии, метаболическим сдвигам, что в известной степени определяет прогноз и характер течения основного заболевания [99,154]. Анализ литературных данных показал, что большинство патологических состояний, сопровождающихся значительными нарушениями реологических свойств крови, также сопровождаются существенными сдвигами водного баланса организма [17,38,141].

Клиническая гемореология изучает, с одной стороны, факторы, влияющие на текучесть крови, а с другой - характеристику гемореологических сдвигов при различной патологии и пути их коррекции. Гемореология изучает деформацию и текучесть клеточных и плазматических компонентов крови. Интерес к гемореологическим исследованиям клиницистов, биологов, биофизиков обусловлен ролью нарушений реологических свойств крови в патогенезе многих заболеваний и слабой разработкой проблемы [62,96,139].

Реологические свойства крови являются посредниками между физиологическими системами: гемодинамикой и гемокоагуляцией. На практике изменения реологических свойств крови становятся звеном патогенеза, которое реализует клинические проявления внутрисосудистых нарушений кровотока. Клиническая гемореология связана с такими сторонами патогенеза, как синдром гипервязкости крови, гемореологические аспекты нарушения микроциркуляции, патогенез диабетической микроангиопатии, вязкоупругость при коагуляции крови и тромбозе, сдвиговые эффекты продуцирования (высвобождения) вазоактивных

субстанций из эндотелиальных клеток сосудов, биомеханика тромбоцитов и др [84,95].

Следовательно, можно полагать, что кровообращение адаптировано к специфическому уровню вязкости крови, и это реализуется в создании баланса периферического сосудистого сопротивления, давления крови и минутного объема кровообращения, факторов, частично ответственных за продукцию оксида азота эндотелием. Хотя принято считать, что снижение вязкости благоприятно сказывается на функциях сердечно-сосудистой системы, ее небольшое повышение у нормальных здоровых испытуемых заметно улучшает кровообращение, например, при мышечной нагрузке [9,10,141].

Оптимальная величина вязкости цельной крови, вязкости плазмы и гематокрита тоже имеют регуляторное значение для обеспечения необходимой перфузии тканей за счет генерации определенной величины напряжения сдвига на эндотелии сосудов и для последующего выделения оксида азота. Деформируемость эритроцитов, в первую очередь, является критическим фактором в обменных капиллярах, лишенных мышечных элементов своей сосудистой стенки для изменения сосудистого тонуса. Прирост деформируемости эритроцитов положительно сказывается на капиллярной перфузии. Кроме того, увеличение деформируемости эритроцитов сочетается с их способностью к экзоцитозу сигнальных молекул (АТФ, NO). Это происходит в условиях гипоксии и механического напряжения на мембранах эритроцитов. Деформация эритроцитов в потоке способствует их ориентации, выходу на осевую позицию, и тем самым реализуется эффект Фареуса–Линдквиста, следствие которого – снижение сопротивления кровотоку [59,137,142].

Другая микрореологическая характеристика эритроцитов – их агрегация – обычно *in vivo* реализуется в посткапиллярных венулах и тем самым способствует приросту посткапиллярного сопротивления и активизации фильтрационного механизма микрососудов. Выход агрегатов эритроцитов на осевую позицию в сосуде является частью эффект Фареуса–Линдквиста. Необходимо также

заметить, что в условиях гипоксии и механического напряжения на мембранах эритроцитов они выделяют вазоактивную сигнальную молекулу – АТФ, действие которой осуществляется посредством выделения NO эндотелиальными клетками и ее диффузии в направлении гладкомышечных клеток артериол с последующей вазодилатацией. Таким образом, можно заключить, что каждая из основных гемореологических характеристик прямо или косвенно влияет на состояние микроциркуляции и, следовательно, на перфузию и оксигенацию тканей [18,119,123].

Работы Рудольфа Вирхова по изучению изменений свойств крови и условий возникновения тромбоза сохраняют свою актуальность в настоящее время. Описанная им триада патогенетических факторов тромбообразования включает: 1) повреждение сосудистой стенки; 2) изменение реологических свойств крови; 3) снижение скорости кровотока [17-19]. Каждый из этих факторов имеет на сегодняшний день достаточную доказательную базу о своем вкладе в патогенез тромбоза, однако в клинической практике, в качестве точек приложения медикаментозной терапии эти звенья неравнозначны.

1.4.1 Нарушение целостности эндотелия

Известно, что эндотелий является высокоактивной метаболической системой, вовлекаемой во многие гомеостатические процессы. Говоря о функции эндотелия, можно перечислить не менее 20 (известных только на сегодняшний день) биологически активных веществ, синтезируемых и выделяемых в соответствии с функциональными потребностями. Функции эндотелия складываются из строгого баланса регуляторных веществ, определяющих целостность работы системы кровообращения. Среди них выделяются факторы: а) регулирующие поток жидкости и ионов между сосудистыми пространствами; б) контролирующие сокращение и расслабление мышц сосудистой стенки; в) обеспечивающие тромборезистентную активность посредством антикоагулянтных, фибринолитических и дезагрегантных свойств; г) регулирующие воспаление. Тромборезистентность эндотелиального пласта

обеспечивается сбалансированной продукцией эндотелиоцитами как прокоагулянтов (фактор фон Виллебранда, компоненты IV фактора свертывания крови, тромбоксан В₂, ингибиторы активатора плазминогена (ИАП-1 и ИАП-2), эндотелин-1, интерлейкин-1), так антикоагулянтов и фибринолитиков (простаглицлин, антитромбин III, активатор плазминогена), посредством которых регулируется агрегатное состояние пристеночного слоя плазмы. Повреждение эндотелиальных клеток вызывает воспаление сосудистой стенки и индуцирует цитокиновый каскад, что усугубляет повреждение функции эндотелия, изменяет локальный баланс вазомоторов, клеточную трофику и гемостаз [44,82,97,105].

Эндотелиальные клетки выступают основными сенсорами, воспринимающими изменения характера кровотока и воздействие различных гуморальных факторов. Для их постоянной активации требуются механические стимулы, такие как напряжение сдвига и внутрисосудистое давление, которые в эндотелиальных клетках трансформируются во внутриклеточные и межклеточные химические сигналы, являясь ранней стадией процесса механотрансдукции. Ответом на механотрансдукцию будет образование и выделение синтезированных эндотелием биологически активных веществ, которые регулируют развитие внеклеточного матрикса, пролиферацию, миграцию и организацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток и являются ПАВ [118,129,132].

Нарушение окислительно-восстановительного баланса, как и баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов наблюдается при развитии атеросклероза коронарных артерий. Провоспалительные цитокины ИЛ-1, ИЛ-6 индуцируют чрезмерную активацию фагоцитов, которые активно мигрируют к местам повреждения стенки сосуда, накапливаются в атеросклеротических бляшках, секретируют гидролитические и редокс-ферменты, в частности, миелопероксидазу (МПО), генерируют активные формы кислорода и азота (АФКА). Выделяемые макрофагами биологически активные вещества приводят к усилению эндотелиальной дисфункции и развитию нестабильности

атеросклеротической бляшки, что повышает риск неблагоприятных исходов при ИБС [32,55,127].

Было признано, что сосудистый эндотелий имеет важное значение для поддержания сосудистого гомеостаза. Способность эндотелия сосудов реагировать на кровоток коррелирует с потоком в сосуде, которым подвергаются клетки. Сдвиговое напряжение представляет собой биомеханическую силу, определяемую кровотоком, геометрией сосуда и вязкостью жидкости [8,13,117]. Кровеносный сосуд реагирует на множественные химические и механические раздражители в крови; механическими факторами являются главным образом напряжение и скорость сдвига крови [42,62].

Оксид азота (NO) является важной сигнальной молекулой в системе гемодинамики, он синтезируется главным образом эндотелиальными клетками и эритроцитами. Но он на прямую не влияет на модуляцию реологических свойств крови. Снижение NO влияет на способность эритроцитов к деформации, что впоследствии ухудшает реологические свойства крови. Кроме того, nitrosative damage, приводит к повреждению мембраны эритроцитов, что ухудшает биореологические свойства крови [54,130].

Важнейшим физиологическим фактором синтеза NOx является напряжение сдвига, то есть тангенциальное искажение эндотелиальной клетки, вследствие кровотока [131]. Адаптивный ответ эндотелия на механическую травму, вызванную изменениями в реологии крови, может играть существенную роль [63]. Возникающая, в результате этого, дисфункция нормальной эндотелия способствуют инициированию и прогрессированию ряда заболеваний, в том числе связанных с сердечно-сосудистыми нарушениями. Снижение NO приводит к ухудшению биореологии крови [128]. Кроме того, NO противодействует окислительному стрессу, блокируя перекисное окисление липидов [72].

Увеличение окислительных продуктов липидов, малонового альдегида (MDA), белков, а также уменьшения глутатиона (GSH) были связаны с увеличением вязкости крови [109]. Снижение антиоксидантных параметров с

увеличением окисления липидов и белков приводило к увеличению вязкости крови [78,156].

Сиаловая кислота (СК) является важной составной частью многих гликопротеинов, которые входят в структурные и регуляторные компоненты иммунной системы, участвуют в воспалении и выступают в роли антиоксидантов. Снижение СК эритроцитов может влиять на реологические свойства крови. В исследованиях Richards and N. (2010), продемонстрировал, что окислительный стресс вызвал снижение содержания СК с повышением вязкости крови. Происходит ROS-отсоединение СК (десалилирование) и снижение уровней СК. ROS вызывает прямую структурную модификацию белков с последующим образованием реакционно способных карбонильных групп. Эти изменения приводят к аномальным белок-белковым взаимодействиям и взаимодействиям липидов и белков. Окислительное расщепление белка способствует изменениям вязкости крови. Кроме того, увеличение уровня липидов и перекисидация индуцируют сшивание гемоглобина с мембранными белками. Окислительный ущерб способствует ингибированию цитоскелетной реструктуризации, которая затрагивает деформируемость и агрегацию эритроцитов, приводящих к увеличению вязкости крови [82,100,160].

1.4.2. Изменение реологических свойств крови – второй облигатный компонент вирховской триады тромбообразования. Есть множество обстоятельств, обуславливающих изменение гемореологических характеристик и приводящих к увеличению вязкости крови. Известно, что на вязкость крови влияют 4 главных фактора: 1) гематокрит; 2) вязкость плазмы; 3) агрегация эритроцитов (повышение спонтанной агрегации эритроцитов в результате роста содержания фибриногена, снижения дзета-потенциала или снижение деформируемости эритроцитов); 4) агрегация тромбоцитов [75,80,138].

В норме вязкость плазмы (измеренная с помощью вискозиметра Брукфилда с системой «цилиндр в цилиндре») составляет приблизительно 2 мПа×с (по системе СИ). Это около $1/10$ части общего внутреннего сопротивления, которое

развивается цельной кровью в венозном отделе микроциркуляции (вязкость крови в норме изменяется от 1,7 до 22,9 мПа×с). Тем не менее, сама плазма оказывает существенное влияние на периферический кровоток. В норме в капиллярах вязкость крови снижается в 2 раза по сравнению с проксимальными и дистальными сосудами большего диаметра. Такое снижение вязкости связано с осевой ориентацией эритроцитов в узком капилляре. Плазма при этом оттесняется на периферию, к стенке сосуда. Она служит своего рода «смазкой», которая обеспечивает скольжение форменных элементов крови с минимальным трением [81,83].

На текучесть крови влияет качественный и количественный состав белков плазмы. Изучение воздействия белкового состава плазмы на вязкость крови и взвеси эритроцитов в плазме показало, что решающее значение на текучесть крови оказывают глобулины (особенно γ -глобулины) и фибриноген. По мнению некоторых авторов, наиболее принципиальным фактором, ведущим к изменению вязкости, является не содержание белков, а их соотношение: альбумин/фибриноген, альбумин/глобулины [91- 93,133].

Изменение соотношения альбумина и фибриногена в плазме является дополнительным показателем суспензионной стабильности крови. Альбумин – наиболее эффективный дезагрегант и естественный антагонист фибриногена. При уменьшении соотношения между концентрацией альбумина и крупномолекулярными белками (глобулинами, фибриногеном и продуктами деградации фибрина) ослабляется суспензионная стабильность крови [101,134,150].

Влияние на вязкость плазмы фибриногена связано с феноменом внутрисосудистой агрегации форменных элементов крови. Показано, что увеличение концентрации фибриногена приводит к активации процесса агрегации эритроцитов, а это в свою очередь, увеличивает вязкость крови и, соответственно, вязкость плазмы увеличивается в 2—3 раза по сравнению с нормальными значениями. Это подтверждено опытами с добавлением строго

определенного количества фибриногена к взвеси эритроцитов. Исходя из этих опытов было доказано, что вязкость и размеры агрегатов увеличиваются пропорционально концентрации фибриногена. Данный эффект наиболее выражен при низких скоростях сдвига [100,103,121].

Гиперфибриногенемия сама по себе не отражает состояние системы гемостаза, однако высокий уровень фибриногена является предвестником возможности развития тромботических осложнений. Синтез фибриногена, наряду с остальными белками острой фазы воспаления инициируется провоспалительными цитокинами [106,120,135].

Согласно исследованиям С.А.Агаркова (2013), проведенный корреляционный анализ между изученными параметрами вязкости крови и обуславливающими вязкость факторами выявил сильную положительную связь с показателями количества эритроцитов ($r = 0,72$; $p < 0,001$) и содержанием холестерина ($r = 0,71$; $p < 0,001$) и умеренную положительную связь с уровнем фибриногена ($r = 0,58$; $p < 0,001$). Эти данные согласуются с ранее проведенным исследованием О.В.Коркушко (2007): повышение уровня общего холестерина и концентрации фибриногена может вызвать повышение агрегационной способности эритроцитов, что, в свою очередь, может повлиять на повышение вязкости крови [114,116].

1.4.3. Снижение скорости кровотока – заключительное условие, необходимое для запуска процесса внутрисосудистого тромбообразования. Основная особенность макрореологического поведения крови – ее нелинейность. В артериальном русле, где скорости велики ($250-270 \text{ с}^{-1}$), эритроциты полностью дезагрегированы, начинается их деформация, дающая им форму эллипсоидов. Основное влияние на кровоток здесь оказывает работа сердца и механические свойства стенок сосудов [68,108]. В артериолах и прекапиллярах (70 с^{-1}) происходит сначала разрушение больших агрегатов на отдельные цепочки – монетные столбики, которые, ориентируясь вдоль потока, уменьшают свою длину в соответствии с ростом скорости, быстро распадаясь, тогда как самые крупные

агрегаты задерживаются. В капиллярах эритроциты двигаются по одному. В области кессоновского течения (в венозном русле ($2,5-10 \text{ с}^{-1}$)) происходит наиболее интенсивное агрегатообразование, после чего частично агрегаты разрушаются в сердце. Скорость тока крови, как неньютоновской жидкости, обратно пропорциональна ее вязкости. Чем больше вязкость крови, тем меньше скорость кровотока и наоборот. В состоянии престаза вязкость цельной крови увеличивается в 100-200 раз, а в состоянии стаза - кровь теряет свою текучесть [42,132].

Замедление скорости движения крови встречается, как правило, в венозной части система кровообращения и провоцирует агрегацию тромбоцитов и эритроцитов. Однако инерция движения является достаточно большой, и форменные элементы крови испытывают значительную деформационную нагрузку, что приводит к высвобождению из эритроцитов АДФ — мощного индуктора тромбоцитарной агрегации. Низкая скорость сдвига приводит также к адгезии молодых гранулоцитов к стенке венул (феномен Farheus—Vejiens). Формируются необратимые тромбоцитарно-эритроцитарные агрегаты, которые и составляют клеточное ядро венозного тромба [43,68,101,157].

Снижение скорости кровотока, при фибрилляции предсердий (ФП), обуславливает процесс тромбообразования в ушке левого предсердия. При ФП отсутствует полноценная систола предсердий, ушко левого предсердия (вследствие снижения скорости кровотока) опорожняется пассивно. При снижении фракции выброса левого желудочка кровотоки в ушке левого предсердия замедляются еще больше, происходит увеличение размеров левого предсердия, что и способствует тромбообразованию [81,96,105].

1.5. Нормоволемическая гемодилюция и вязкость крови. Влияние искусственного кровообращения при операциях на открытом сердце на реологические свойства крови и ее компонентов

Операции на открытом сердце могут вызывать аномальные реологические характеристики крови, которые могут быть связаны с дисфункцией легких и

повреждением эндотелия. На протяжении десятилетий многие исследования были сосредоточены на таких осложнениях, как церебральная ишемия и сопутствующие ей неврологические повреждения у послеоперационных пациентов. Чтобы уменьшить эти послеоперационные осложнения, применяется гемодилюция во время операций на сердце до достижения гематокрита 30, тем самым повышая текучесть крови во время и в раннем послеоперационном периоде после хирургической процедуры [5,66,73,104].

Поскольку многие исследования показали, что диуретики, антитромбоцитарные и антикоагуляционные препараты не влияют на гематокрит или вязкость, гемодилюция стала более очевидной мерой для достижения состояния гиповязкости, но при этом она стала прямой причиной побочных эффектов. В нескольких исследованиях в последнее десятилетие чрезмерная гемодилюция была связана с увеличением смертности после операции, почечного дефицита и шока [5,7,29,85].

Инфузионная терапия - основной метод воздействия на гомеостаз в периоперационном периоде. Роль инфузионной терапии в периоперационном периоде должна в первую очередь заключаться в уменьшении и устранении негативных последствий в организме под влиянием основного заболевания и операционной травмы. Современная концепция периоперационной инфузионной терапии включает в себя обеспечение основных физиологических потребностей в жидкости и электролитах, восполнение предоперационного дефицита воды и восполнение интраоперационных потерь. В настоящее время инфузионная терапия преследует несколько принципиальных целей. В первую очередь - это увеличение объема циркулирующей крови и улучшение ее реологических свойств, что позволяет восстановить и поддерживать адекватную микроциркуляцию. Во вторую - увеличение доставки кислорода и необходимых питательных веществ, что способствует восстановлению метаболизма на клеточном уровне. Известно, что положительный водный баланс и обусловленный им отек тканей в послеоперационном периоде увеличивают

количество осложнений и уровень летальности. С другой стороны кристаллоидные растворы не оказывают отрицательного влияния на функцию почек, не способствуют нарушениям коагуляции, не вызывают аллергических реакций, в отличие от коллоидов. Влияние качественного и количественного состава переливаемых инфузионных сред на фармакодинамику и фармакокинетику лекарственных препаратов используемых в периоперационном периоде остается предметом дискуссий [16,29].

В клинической гемореологии сложилось мнение о том, что высокая вязкость плазмы – это негативное явление и что несомненным положительным фактором является ее снижение [82,100]. Вместе с тем в других исследованиях было показано, что при гемодилюции низкая вязкость крови может способствовать уменьшению напряжения сдвига на стенке и снижению продукции NO клетками эндотелия [45]. В условиях гемодилюции, например, сниженная вязкость крови не может адекватно передавать давление в капилляры и формирование необходимой величины напряжения сдвига на эндотелии и соответствующей метаболическим запросам плотности сети функционирующих капилляров [СФК]. В этих условиях снижение СФК ведет к уменьшению тканевой перфузии и подвергает опасности функции органов из-за неадекватной экстракции продуктов метаболизма из тканей с помощью капиллярного кровотока [66]. Полагают, что при геморрагическом шоке выживание *первично* определяется поддержанием функциональной плотности капилляров и только во *вторую очередь* зависит от оксигенации тканей [41,42]. Достаточная величина СФК поддерживается при сниженном гематокрите за счет прироста вязкости плазмы, которая лучше передает системное давление крови в капилляры и индуцирует вазодилатацию за счет выделения вазодилататоров (например, NO), при повышении напряжения сдвига на стенке сосуда [78].

В условиях ССВО на ИК, когда все клетки эндотелия и моноциты активированы происходит выброс множества БАВ, часть которых еще не идентифицирована, что не только изменяет реологию крови но и приводит к

массивной экспрессии тканевого фактора на всем протяжении внутрисосудистого пространства. В такой ситуации внутрисосудистая коагуляция и отложение фибрина в системе микроциркуляции приведет к истощению факторов свертывания. Операционная травма, гепарин, контакт крови с неэндотелизированной поверхностью, тромбин, гипотермия и другие факторы вызывают изменения в гемореологических характеристиках крови и вовлекаются в коагуляционно-воспалительный каскад [26,27,79].

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Характеристика клинических групп

Исследование проводилось на базе отделения кардиохирургической интенсивной терапии и отделения неотложной кардиологии Донецкого клинического территориального медицинского объединения (ДОКТМО) на протяжении 2017-2020 г.г.

Исследование проведено у 100 пациентов в возрасте от 49 до 70 лет (средний возраст $62,1 \pm 0,9$ года). Мужчин - 57, женщин - 43 человек. По характеру оперативного вмешательства пациенты были разделены на три группы:

- группа 1 (40 больных) - пациенты с ишемической болезнью сердца, которым были выполнены операции по реваскуляризации миокарда (аортокоронарное или аорто-маммарокоронарное шунтирование, от 2 до 4 шунтов);

- группа 2 (30 больных) - пациенты с приобретенной патологией клапанного аппарата сердца, которым были выполнены операции протезирования митрального или аортального клапанов или комбинированные операции по протезированию аортального и митрального клапана механическими протезами;

- группа 3 (30 больных) - пациенты с острым коронарным синдромом (ОКС) которым была выполнена чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) с открытием инфаркт-зависимой артерии металлическими стентами без лекарственного покрытия. Эта группа была включена в исследование в качестве клинической модели вероятного развития жизнеугрожающего осложнения в виде ОКС после открытых операций на сердце. Изучение тензиометрических и реологических показателей сыворотки крови и выявление, присущих для ОКС особенностей их изменений, может

быть использовано при разработке критериев прогнозирования течения послеоперационного периода.

Операции в группах 1 и 2 выполнялись в условиях искусственного кровообращения. Для обеспечения искусственного кровообращения применялся аппарат Terumo System I, терморегулирующее устройство Terumo Sarns TCMII, оксигенаторы Medtronic Affinity NT. Объем первичного заполнения оксигенатора с магистралями составлял $1300,0 \pm 200,0$ мл. Использовали следующие растворы: NaCl 0,9% - $700,0 \pm 100,0$ мл, гелофузин (B.Brown) – 500,0 мл, маннит 15% из расчета 0,5 г/кг ($200,0 \pm 22$ мл), натрия гидрокарбонат 5% - 100,0 мл, гепарин 7500 ЕД. Добавки в АИК: альбумин 10% -200 мл, калия хлорид 7,5%-20,0. До начала искусственного кровообращения перфузат подогревался до температуры $36,0^\circ\text{C}$. Оперативные вмешательства с ИК проводили в условиях умеренной гипотермии ($33 - 34^\circ\text{C}$). Для остановки сердечной деятельности и профилактики ишемических повреждений миокарда применяли метод холодовой кардиopleгии («Кустодиол», Др. Франц Кёлер ХемиГмбХ, Германия). Детального описания процесса остановки сердечной деятельности, защиты миокарда и процесса ИК в настоящей работе не приводится в связи с тем, что забор проб крови производился до кардиopleгии. Основной целью однократного забора крови во время ИК было изучение влияния острой гемодилюции на показатели тензио- и реометрии плазмы и сыворотки крови.

После окончания операции больных переводили в ОИТ. Протокол лечения больных в ОИТ, помимо проведения респираторной поддержки, включал коррекцию показателей гемодинамики (введение инотропных средств, вазопрессоров и вазодилататоров, инфузионных сред, диуретиков), электролитных расстройств, терапию антикоагулянтами и дезагрегантами, антибиотикопрофилактику и профилактику стрессовых язв. По необходимости, комплекс мероприятий дополняли антиаритмическими препаратами.

У пациентов группы 3 от начала болевого синдрома до момента госпитализации время составляло 240 ± 36 Ме 249 (155; 690) минут. 10% пациентов обращались за медицинской помощью более чем через 12 часов

отмомента появления жалоб. У 12 больных (40%) в остром периоде инфаркта миокарда отмечались различные виды нарушений ритма и проводимости сердца (фибрилляция предсердий, желудочковая бигеминия, атриовентрикулярная блокада 2-3 степени). Кроме того, их состояние чаще было отягощено сопутствующей патологией, такой как сахарный диабет 2-го типа - 26%, ожирение - 38%. У 56% пациентов группы 3 была диагностирована ХСН. При поступлении в отделение кардио- и рентгеноваскулярной хирургии ДОКТМО всем пациентам была выполнена коронароангиография. У 64,5% больных атеросклеротическое поражение имело многососудистый характер. Стенозирующий атеросклероз локализовался в передней нисходящей артерии в 24% случаев, в правой коронарной артерии в 30% случаев, в огибающей артерии в 31% случаев; в 15% случаев - в первой диагональной артерии и в ветви тупого края. Атеросклероз ствола левой коронарной артерии встречался у 10%. У всех пациентов 3 группы на догоспитальном этапе применяли двойную антиагрегантную терапию (аспирин 75 мг и клопидогрель 600 мг), поэтому вклад системы гемостаза в тензио- и реотметрические свойства плазмы и сыворотки крови оценить в чистом виде не представляется возможным. Объем инфузионной терапии до момента эндоваскулярного вмешательства не превышал 2 мл/кг массы тела. По качественному составу: у 20% больных использовали раствор 5% глюкозы, у 80% - 0,9% раствор хлористого натрия.

Забор проб крови у пациентов групп 1 и 2 осуществляли за 1 час до операции, на 5-й минуте ИК, через 12 часов после операции (1-е сутки) и на 7-е сутки. Забор проб крови у пациентов группы 3 был однократным, непосредственно перед выполнением коронароангиографии. Отбор цельной крови из аппарата ИК производился одноразовым шприцем в объеме 5,0 мл через трехходовый люэр-коннектор (трехходовый кран), заранее установленный в венозной магистрали (забор пробы крови от пациента до мембранного оксигенатора), после двукратного промывания. После отбора, в транспортировочном контейнере, вакутайнер с сывороткой и плазмой крови доставлялся в лабораторию.

Для забора и доставки крови использовали вакутайнеры фирмы Improve (Guangzhou Improve Medica Instruments Co., Ltd, Китай) объемом 4,0мл(с активатором свертывания) для получения сыворотки крови и 4,5 мл с 3,8% раствором цитрата натрия (соотношение крови и реагента 9:1 соответственно) для изучения плазмы.

Группу контроля составили 17 человек, не имеющих хронических заболеваний и активных жалоб в возрасте от 50 до 75 лет (средний возраст $61 \pm 1,0$ год), из них мужчин - 12, женщин - 5. Возраст доноров контрольной группы статистически значимо не отличается от возраста пациентов в исследуемых группах.

Критерии включения больных в исследование: пациенты старше 18 лет с ИБС или приобретенной клапанной патологией, которым показана операция по реваскуляризации миокарда или протезирование/пластика клапана в условиях ИК; пациенты с ОКС.

Критерии исключения больных из исследования: пациенты младше 18 лет, наличие инфекционного эндокардита, миелопролиферативных заболеваний, криоглобулинемии, онкологических заболеваний.

Принцип разделения на группы: по характеру ведущей кардиальной патологии, потребовавшей хирургического/эндоваскулярного вмешательства.

Гипотеза, которая проверяется:

1. Антиагрегантная, антикоагулянтная и инфузионная терапия меняет поверхностное натяжение и дилатационные вязкоупругие свойства плазмы и сыворотки крови больных, оперированных в условиях искусственного кровообращения (ИК).
2. Прогрессирование сердечной недостаточности влияет на поверхностное натяжение и дилатационные вязкоупругие свойства плазмы и сыворотки крови больных.
3. Изменения поверхностного натяжения и дилатационных вязкоупругих свойств сыворотки крови у пациентов оперированных на сердце в условиях

ИК могут быть использованы для диагностики ОКС в раннем послеоперационном периоде.

2.1.1. Клинические оценочные системы, использованные в работе

Для оценки риска неблагоприятного исхода коронарного шунтирования как с искусственным кровообращением, так и без него использовалась шкала оперативных вмешательств Euro Score II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation), которая также применяется и для оценки риска оперативного вмешательства при клапанной патологии сердца (Таблица 2.1).

Таблица 2.1

Сравнительная характеристика неблагоприятного исхода по шкале EuroScore II больных групп 1 и 2
($M \pm Sd$; Me; Min-Max)

Показатель	группа 1 n=40	группа 2 n=30	p
Показатель прогнозирования риска неблагоприятно исхода, %	1,45±0,7 Me=1,3 (0,6-4,1)	1,6±0,7 Me=1,5 (0,7-3,6)	0,128

Статистически значимых отличий по степени риска оперативных вмешательств по EuroScore II между группами не выявлено. Прогнозируемый риск летального исхода был низким (до 2%)

Так как ведущим патологическим синдромом у изучаемых пациентов была сердечная недостаточность, то и первичная оценка тяжести состояния пациентов групп 1 и 2 проводилась до операции по шкале Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (New York Heart Association Functional Classification, NYHA, 1994). Шкала основана на функциональном принципе оценки тяжести у больных с ХСН без характеристики морфологических изменений и нарушений гемодинамики в большом или малом круге кровообращения (Таблица 2.2).

Таблица 2.2

Оценка степени тяжести ХСН у пациентов групп 1 и 2 до операции по шкале Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)

Показатель	Контрольная группа	1 группа шунты n=40	2 группа клапаны n=30
NYHA (класс)	0	III	III

В послеоперационном периоде у пациентов групп 1 и 2 тяжесть состояния оценивали по выраженности органной дисфункции с помощью универсальной международной шкалы SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). Шкала SOFA может использоваться для описания степени органной дисфункции у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в критическом состоянии (Jentzer J. C., 2018) (Таблица 2.3).

Таблица 2.3

Сравнение степени тяжести органной дисфункции по шкале SOFA больных группы 1 по отношению к группе 2 в 1-е сутки после операции (M±Sd; Me; Min-Max)

Показатель	группа 1 n=40	группа 2 n=30	p
Количество баллов по шкале SOFA	2,9±2,0 Me=2,0 (0-10,0)	3,9±2,3 Me=4,0 (1,0-9,0)	0,04

Примечание. Дисфункция органов, определенная по шкале SOFA > 2 баллов, ассоциируется с повышением летальности >10%.

Исходя из данных таблицы 2.3, можно сделать вывод, что в 1-е сутки п/о периода показатели балльной оценки органной дисфункции статистически значимо выше в группе 2 (p=0,05), что обусловлено более тяжелым исходным состоянием пациентов с клапанной патологией сердца в связи с частым развитием у них декомпенсированной сердечной недостаточности. Исходно до операции более тяжелое состояние у пациентов группы 2 было обусловлено полиорганной

дисфункцией вследствие хронической сердечной недостаточности. У данной категории пациентов превалировала дыхательная, печеночная и почечная недостаточность разной степени, что не наблюдалось у пациентов группы 1.

2.2. Характеристика методов исследования

2.2.1. Клинико-лабораторные методы

Из рутинных лабораторных показателей, определяемых в сыворотке крови до операции, на 1-е и 7-е сутки после операции унифицированными лабораторными методами (лаборатории Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения, ДОКТМО) определены и проанализированы следующие лабораторные показатели крови: клинический анализ крови с подсчетом тромбоцитов (анализатор гематологический BC-200Plus (ф. «Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd.» КНР)); уровень общего белка, альбумина, глюкозы, мочевины, креатинина (анализатор биохимический фотометрический АБхФк-02-«НПП-ТМ» Би-Ан (Российская Федерация), анализатор биохимический Microlab 300 (Vital Scirentific, Нидерланды)).

Данные показатели были выбраны в связи с их уже известным влиянием на реологические характеристики, как цельной крови, так и ее компонентов (плазмы и сыворотки). Из лабораторных показателей, определяемых в сыворотке крови на 5-й мин от начала ИК, анализировали уровень глюкозы, общего белка, гемоглобина и гематокрита.

Основные показатели коагулограммы - активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ) с расчетом международного нормализованного отношения, тромбиновое время (ТВ), фибриноген (методом Клауса), содержание растворенных фибрин-мономерных комплексов (РФМК) определяли клотинговыми методами на оптическом полуавтоматическом коагулометре K-3003 OPTIC 3003 (ф. «Elza-bis-Kselmed» Польша).

Кислотно-щелочной баланс крови изучали на анализаторе газов крови «EasyBloodGas» (MedicaCorporation, США), абсолютная погрешность при

измерении $pH \pm 0,05$, относительная погрешность при измерении - $pO_2 \pm 3,0\%$ и $pCO_2 \pm 3,0\%$.

Выраженность системного воспалительного ответа на операционную травму и ИК оценивали по лейкоцитарному индексу интоксикации (ЛИИ), рассчитанному по формуле В. К. Островского (1983)(1) (Таблица 2.4):

$$\frac{ПК + М + Ю + П/Я + С/Я}{Лимф. + Моно. + Э + Б} \quad (1)$$

где: ПК – плазматические клетки, Миел. – миелоциты, Ю – юные, П/Я – палочкоядерные нейтрофилы, С/Я – сегментоядерные нейтрофилы, Лимф. – лимфоциты, Мо – моноциты, Э – эозинофилы, Б – базофилы. Нормальные значения находятся в пределах $0,6 \pm 0,5$ усл. ед. Величина индекса, находящегося в интервале от 1–2 усл. ед – свидетельствовала о легкой степени интоксикации; 2,1–7 усл. ед – о средней степени интоксикации; 7,1–12 усл. ед – о тяжелой степени интоксикации; более 12,1 усл. ед – о терминальном состоянии.

Таблица 2.4

Сравнение ЛИИ крови больных группы 1 по отношению к группе 2
($M \pm Sd$; Me; Min-Max)

Показатель	группа 1	группа 2	p
ЛИИ, до операции	$1,8 \pm 0,7$ Me=1,6 (0,85-4,0)	$2,1 \pm 0,9$ Me=2,0 (0,8-4,6)	0,106
ЛИИ, 1-е сутки после операции	$5,3 \pm 2,3^*$ Me=5,3 (1,5-10,0)	$7,2 \pm 4,0^*$ Me=6,4 (2,6-24)	0,02
ЛИИ, 7-е сутки после операции	$2,1 \pm 0,7^{*\diamond}$ Me=1,9 (0,8-3,3)	$3,1 \pm 2,9^{*\diamond}$ Me=1,9 (1,0-11,5)	0,550

Примечание.1. * – статистическая значимость различий по отношению к дооперационному периоду, $p < 0,05$.

2. \diamond – статистическая значимость различий по отношению к 1-ым суткам после операции, $p < 0,05$.

При анализе данных таблицы 2.4, обращает на себя внимание исходно более высокий уровень показателя ЛИИ в дооперационном периоде в обеих группах, по сравнению с референсными значениями. Статистически значимое повышение показателя ЛИИ у пациентов обеих групп в 1-е сутки после операции, по сравнению с дооперационным периодом, связано с развитием синдрома системного воспалительного ответа на операционную травму и ИК, статистически значимо более выраженным в группе 2 ($p=0,02$). К 7-м суткам после операции наблюдается регрессия синдрома системного воспалительного ответа и соответственно снижается уровень эндогенной интоксикации (приложения 1,2).

2.2.2. Стандартные методы инструментального обследования

У всех пациентов после операций с искусственным кровообращением мониторировали неинвазивным и инвазивным способами с помощью кардиомониторов фирмы Phillips показатели артериального давления, среднего артериального давления, уровень центрального венозного давления, а также темп и объем мочеиспускания, электрокардиограмму. В процессе лечения выполняли рентгенографию органов грудной клетки, эхокардиографию.

2.2.3. Физико-механические методы исследования сыворотки и плазмы крови

Исследование поверхностного натяжения и дилатационной вязкоупругости с использованием методов формы капли и пузырька были выполнены с использованием тензиометров PAT-1 и PAT-2P (SINTERFACE Technologies, Берлин, Германия) на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ). Из параметров, характеризующих поверхностное натяжение и дилатационную реологию сыворотки крови, изучали следующие: динамическое поверхностное натяжение при времени адсорбции 100 с (γ), равновесное поверхностное натяжение (γ_{∞}) (время адсорбции 2500 с), модуль вязкоупругости (E) при частотах 0,1 и 0,01 Гц и фазовый угол (ϕ) при этих же частотах осцилляций. На основании значений E и ϕ рассчитывались отдельные модули

дилатационной упругости ($E_{\text{упр}}$) и вязкости ($E_{\text{вязк}}$), а также параметры $a_{\text{упр}}$, $a_{\text{вязк}}$, $b_{\text{упр}}$ и $b_{\text{вязк}}$ в уравнениях $E_{\text{упр}} = a_{\text{упр}} + b_{\text{упр}} \times \lg(2\pi f)$ и $E_{\text{вязк}} = a_{\text{вязк}} + b_{\text{вязк}} \times \lg(2\pi f)$.

2.3. Изучение тензиометрических и реологических характеристик биологических жидкостей по методу висящей капли (теория метода)

Для определения поверхностного или межфазного натяжения на границах жидкость/газ или жидкость/жидкость широко используется метод висящей капли [40]. Одним из основных преимуществ данного метода для исследования биологических жидкостей человека является малый объем анализируемой жидкости (менее 0.5 мл), простое и удобное термостатирование пробы, широкий диапазон измерений времени жизни капли (от 10 до 10000 с и более), что дополняет возможности метода максимального давления в пузырьке (МРТ2), перекрывая область длинных времен. Комбинация двух методов дает, таким образом, доступный для исследований временной интервал от 0.001 с до 10000 с. Дополнительным преимуществом метода висящей капли является возможность изучения дилатационных реологических (механических) характеристик адсорбционных слоев путем скачкообразного или гармонического изменения площади капли и последующего анализа изменения поверхностного или межфазного натяжения и фазового угла (угла между амплитудными значениями деформации и изменения поверхностного натяжения).

Форма капли, висящей на кончике капилляра, при прочих равных условиях определяется ее размерами. Чем больше объем капли, тем в большей степени ее форма отличается от сферической. Уравнение Лапласа описывает механическое равновесие капли, как баланс действующих на каплю сил. Избыточное давление в капле жидкости, помещенной в другую жидкость или газ, определяется главными радиусами кривизны (R_1 и R_2) и поверхностным (межфазным) натяжением жидкости (2):

$$\sigma \left(\frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} \right) = \Delta P \quad (2)$$

где σ – поверхностное натяжение, ΔP – разность давлений между фазами. В отсутствии других внешних сил, кроме гравитации, величина разности давлений может быть выражена как линейная функция высоты капли (3):

$$\Delta P = \Delta P_0 + \Delta \rho g z \quad (3)$$

где ΔP_0 – разность гидростатических давлений в плоскости $z=0$, z – вертикальная координата (рисунок 1), $\Delta \rho$ – разность плотностей двух объемных фаз, g – гравитационное ускорение. Капиллярные силы стремятся сделать каплю более сферической, тогда как гравитационные, наоборот, стремятся вытянуть каплю вдоль вертикальной оси.

Таким образом, если известно поверхностное натяжение, то форма капли (главные радиусы кривизны R_1 и R_2) может быть определена по уравнению Лапласа (1). Обратная задача, то есть, определение поверхностного натяжения по форме капли, также может быть решена в принципе, но эта задача намного сложнее первой.

Во всех вариантах рассматриваются осесимметричные мениски, что позволяет на основании так называемой теоремы Менье выразить один главный радиус кривизны через другой. Rottenberg и др. предложили метод, названный методом анализа формы осесимметричных капель (ADSA) [47,86,89], в котором форма капли автоматически анализируется, оптимизируется и сравнивается с теоретическим лапласовским профилем. В последующем первоначальный вариант метода был значительно улучшен и развит с использованием возможностей современной компьютерной и видеотехники. Последняя версия метода изложена в монографии [111].

Для описания формы капли по методу ADSA используется следующая система линейных дифференциальных уравнений (4,5) в координатах Рисунка 1:

$$dx / ds = \cos \Theta \quad (4)$$

$$dz / ds = \sin \Theta \quad (5)$$

$$\frac{d\Theta}{ds} = \frac{2}{r} + cz - \frac{\sin \Theta}{x} \quad (6)$$

$$dV / ds = \pi x^2 \sin \Theta \quad (7)$$

$$dA / dx = 2\pi x \quad (8)$$

где r – радиус кривизны в вершине капли, $c = \Delta p g / \sigma$ – капиллярная константа, Θ – тангенциальный угол, s – круговая координата. Хотя площадь капли A и ее объем V не используются для определения лапласовского профиля капли, их значения важны для контроля за процедурой измерений (постоянство объема капли) и для осуществления реологических экспериментов по методу стрессовой или гармонической деформации поверхности капли. Кроме того, интегрирование уравнений (7) и (8) проводится одновременно с расчетом оптимального профиля капли, и поэтому не увеличивает время компьютерных расчетов.

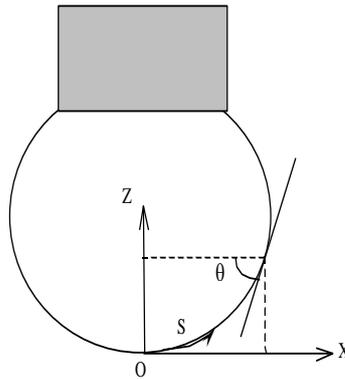


Рисунок 1. Система координат, используемая для описания формы капли в методе ADSA.

Уравнение (6) представляет отличающуюся от (2) форму уравнения Лапласа. Это уравнение следует из выражения меридианальной (в плоскости, проходящей через ось z , рисунок 1) кривизны поверхности капли через производную от угла Θ по круговой координате s ($1/R_1 = d\Theta / ds$), а цилиндрической или азимутальной кривизны, как $1/R_2 = \sin \Theta / x$. Поскольку капля осесимметрична, то неизвестная константа уравнения (2) (величина ΔP_0) может быть выражена через поверхностное натяжение и единственный радиус кривизны в вершине капли: $\Delta P_0 = 2\sigma / r$.

Поиск оптимального теоретического профиля капли осуществляется в методе ADSA путем минимизации специальной функции, представляющей собой разность расстояний (по нормали к теоретическому профилю) между координатами теоретических и экспериментальных точек на поверхности капли. По сравнению с другими методами, метод ADSA обеспечивает хорошее описание экспериментального профиля также и в особых точках на поверхности капли – вблизи вершины (координата $z=0$, рисунок 1) и на экваторе капли. Кроме того, для всех варьируемых параметров (радиуса кривизны в вершине капли r , капиллярной постоянной c , координат вершины капли в произвольной системе координат) не требуется задания начальных условий. То есть, алгоритм построен таким образом, что все эти значения определяются автоматически по координатам экспериментальных точек на поверхности капли. Единственными параметрами, используемыми для расчета поверхностного натяжения, являются ускорение гравитации g (постоянная величина для данной местности) и величина $\Delta\rho$ (разность плотностей, постоянная величина для данной биологической жидкости и выбранной температуры). Более детально процедура подбора оптимального профиля капли и возникающих при этом погрешностей изложена в монографиях [111].

В процессе исследований биологических жидкостей было установлено значительное влияние параметров и свойств измерительного капилляра на точность и воспроизводимость результатов. Наилучшими являются стеклянные капилляры со следующими геометрическими характеристиками: длина узкой части 7-10 мм, внутренний диаметр 0,075 - 0,10 мм. Стабильные результаты получаются в случае гидрофобизации внутренней поверхности капилляра октадецилтрихлорсиланом, так как в этом случае исключается проникновение биологических жидкостей (обычно коллоидных растворов) внутрь капилляра.

Процедура калибровки, тестирования, измерений и расчетов в тензиометре РАТ-1 полностью автоматизирована. Управляющая программа по выбору пользователя позволяет осуществлять измерения в различных режимах: с плавным или ступенчатым изменением частоты пузырьков в любом направлении

и темпе, а также в режиме так называемого остановленного потока (для измерений в области времен от 2 до 100 сек). Оптимальным для биологических жидкостей является комбинация измерений в режиме ступенчато снижающейся частоты образования пузырьков с последующим автоматическим переключением на работу в режиме остановленного потока. Информация о результатах измерений представляется на экране компьютера, а также может быть записана в виде, удобном для последующего хранения и компьютерной обработки, передачи в информационные сети и т. д. Время, необходимое для получения одной полной динамической тензиограммы, составляет 40-60 мин.

Поверхностное натяжение исследуемой жидкости σ рассчитывается по величине измеренного избыточного давления P по формуле Лапласа (9)

$$\underline{P = \frac{2\sigma}{r} + P_H + P_d} \quad (9)$$

где r - радиус капилляра, P_H - гидростатическое давление в измерительной ячейке, P_d - динамическое давление, обусловленное вязко-инерционными эффектами. Для капилляров, используемых для биологических жидкостей, $P_d \approx 0$. Время жизни поверхности рассчитывается по формуле (10)

$$\underline{t = t_b \left(1 - \frac{LP_c}{L_c P} \right)} \quad (10)$$

где t_b - измеренный интервал между пузырьками, L - объемный расход воздуха. Значения L и P с индексом «с» относятся к критической точке на зависимости P от L . Такая зависимость для образца сыворотки крови показана в формуле 3. При значениях $L > L_c$ имеет место так называемый струйный режим течения газа в капилляре, тогда как при $L < L_c$ на кончике капилляра формируются отдельные пузырьки со временем жизни $t_f > 0$. Следует отметить, что строгая гидродинамическая теория метода максимального давления в пузырьке (учет инерции, вязкости, нестационарности и т. д.) начала развиваться лишь недавно [], однако было показано, что простые соотношения (2) и (3) хорошо выполняются в

случае капилляров, используемых при исследовании биологических жидкостей. Сравнение данных РАТ-1 с другими известными методами (осциллирующей струи, объема капли, динамического капиллярного метода и др.) показало хорошее совпадение результатов.

В методе максимального давления поверхность пузырька A в процессе его роста расширяется. Для учета эффекта расширения используют вместо измеряемого (физического) времени t_f так называемое эффективное время жизни t_{eff} , которое соответствует недеформируемой поверхности жидкости. Этот прием позволяет сравнивать различные методы, поскольку результаты измерений в этом случае не зависят от методов измерений. Пересчет физического времени в эффективное осуществляется по формуле (11)

$$\underline{t_{eff} = \frac{t_f}{2\xi + 1} = t} \quad (11)$$

где коэффициент ξ зависит от скорости относительной деформации поверхности (12)

$$\underline{\Theta = \frac{d \ln A}{dt_f} = \xi t_f^{-1}} \quad (12)$$

Значение коэффициента ξ находится в пределах от 0 до 2/3 и зависит от величины динамического поверхностного натяжения. В процессе измерений тензиомером РАТ-1 величина коэффициента ξ рассчитывается автоматически. Для удобства время жизни показано в логарифмическом масштабе. Данная кривая характеризуется относительно слабым понижением σ при малых временах и последующим быстрым снижением при $t > 0.1$ сек. Для других образцов биологических жидкостей могут иметь место самые различные формы динамических тензиограмм: резкое понижение σ при $t < 0.01$ сек, наличие на кривых ровных участков или 1-2 экстремумов, почти полное отсутствие динамики во всем измеряемом интервале времен и пр. Поэтому сравнение динамических тензиограмм представляет собой достаточно сложную проблему. Для выбора

наиболее информативных показателей динамической тензиограммы мы воспользовались асимптотическими уравнениями теории кинетики адсорбции на жидких границах раздела фаз.

Зависимость поверхностного натяжения от времени жизни обусловлена неравновесным характером процессов адсорбции -десорбции поверхностно-активных веществ на жидкой границе раздела фаз. В начальный момент времени ($t = 0$) поверхностный слой не содержит избытка поверхностно-активных компонентов. То есть, адсорбция равна нулю и поверхностное натяжение раствора равно поверхностному натяжению растворителя σ_0 . Для большинства биологических жидкостей величина σ_0 близка к поверхностному натяжению воды (70-74 мН/м). Скорость адсорбции и скорость понижения поверхностного натяжения определяются в общем случае диффузией поверхностно-активных соединений к поверхности, скоростью преодоления так называемого адсорбционного барьера (электростатической, энтропийной или иной природы) и процессами перестройки адсорбированных молекул в поверхностном слое [113]. Теория кинетики адсорбции без учета перестройки в поверхности была разработана Уордом и Тордеем [111]. Применение данной теории в полном виде встречает значительные затруднения вследствие интегрально-дифференциальной формы итогового уравнения (так называемое уравнение Вольтерра) и необходимостью привлечения дополнительных термодинамических и кинетических соотношений. В частности, должно быть использовано уравнение изотермы адсорбции, кинетическое адсорбционное уравнение (типа уравнения Ленгмюра) и уравнение состояния поверхностного слоя [147]. Эти уравнения были получены для случаев, когда в растворе присутствуют одно или два вещества известной природы. В случае же многокомпонентных биологических жидкостей строгий подход к решению диффузионно-кинетических проблем вряд ли возможен в настоящее время. Мы полагаем, что использование асимптотических уравнений теории кинетики адсорбции [146] является более простым, но в то же время достаточно информативным методом анализа динамических тензиограмм.

В случае предельно малых времен ($t \rightarrow 0$) из общего уравнения Уорда и Тордея [49] вытекает простое соотношение, которое для многокомпонентного раствора имеет вид (13)

$$\left[\frac{d\gamma}{dt^{1/2}} \right]_{t \rightarrow 0} = -2RT \sum_{i=1}^n c_i \sqrt{\frac{D_i}{\pi}} \quad (13)$$

где R - газовая постоянная, T - температура, c_i - концентрация поверхностно-активного компонента, D_i - коэффициент диффузии, i - номер компонента, n - общее число поверхностно-активных компонентов. Производная в левой части уравнения (13) представляет собой тангенс угла наклона прямой в координатах $\sigma - t^{1/2}$. Поскольку значения коэффициентов диффузии различных компонентов имеют одинаковый порядок величины, то соотношение (13) показывает, что тангенс угла наклона прямой σ от $t^{1/2}$ примерно пропорционален суммарной концентрации поверхностно-активных компонентов смеси. Начальный участок этой кривой действительно хорошо аппроксимируется линейной зависимостью. В общем случае величина σ_0 определяется солевым составом биологической жидкости. Таким образом, сравнивая углы наклона динамических тензиограмм в координатах $\sigma - t^{1/2}$ можно получить информацию о суммарной концентрации поверхностно-активных компонентов в исследуемом образце биологической жидкости.

Еще одно важное соотношение, вытекающее из теории Уорда - Тордея (так называемое уравнение Йооса - Хансена), относится к случаю предельно больших времен жизни поверхности. Расширенное на случай многокомпонентной системы, оно может быть записано в виде (14)

$$\left[\frac{d\gamma}{dt^{-1/2}} \right]_{t \rightarrow \infty} = \frac{RT}{2} \sum_{i=1}^n \frac{\Gamma_i^2}{c_i} \sqrt{\frac{\pi}{D_i}} \quad (14)$$

где Γ_i - величина гиббсовской (избыточной) адсорбции поверхностно-активного соединения. Производная в левой части этого уравнения берется в координатах $\sigma - t^{-1/2}$ и рассчитывается в пределе $t \rightarrow \infty$ (то есть, $t^{-1/2} \rightarrow 0$). Поскольку отношение Γ_i/c_i

для многих поверхностно-активных компонентов является константой (так называемая константа Генри $K_i = \Gamma_i/c_i$), то сумма в правой части уравнения (14) приближенно выражает суммарную адсорбцию всех компонентов смеси с учетом их адсорбционной активности K_i . Таким образом, сравнивая значения производных $(d\sigma/dt^{-1/2})_{t \rightarrow \infty}$ для различных образцов биологических жидкостей, мы получаем информацию об изменении величины адсорбции. Экспериментальная зависимость действительно имеет линейный участок при $t^{-1/2} \rightarrow 0$. Точка пересечения прямой с осью ординат дает величину равновесного (то есть, приведенного к бесконечному времени $t \rightarrow \infty$) поверхностного натяжения σ_∞ [48]. Последняя характеристика является чрезвычайно важной, и как видно, может быть строго получена только путем экстраполяции динамической тензиограммы в координатах $\sigma - t^{-1/2}$. Анализ общего решения и асимптотических уравнений для недиффузионной кинетики адсорбции, выполненный в работе [113], показывает, что существование адсорбционного барьера оказывает слабое влияние на выражаемую уравнением (14) зависимость σ от $t^{-1/2}$ при $t \rightarrow \infty$, поскольку в этих условиях диффузионный поток из раствора к поверхности является наиболее медленной стадией, определяющей скорость адсорбции. В области очень коротких времен, для которых используется уравнение (13), адсорбционный барьер существует только в концентрированных растворах [86], и поэтому малосущественен для биологических жидкостей человека. В то же время процессы перестройки в поверхности, например, адсорбция - десорбция сегментов белковых молекул [87], могут замедлять кинетику адсорбции в области средних и больших времен по сравнению с диффузионным механизмом. Однако в области небольших (до 3 мН/м) понижений поверхностного натяжения, то есть в области малых t , как было показано в работах [88-90], процесс адсорбции макромолекул контролируется диффузией. Сходные закономерности обнаружены и для фосфолипидов [112]. Таким образом, уравнения (13) и (14) для биологических жидкостей могут использоваться почти без ограничений. Помимо указанных выше характеристик тензиограмм ($\sigma_0, \sigma_\infty, \lambda_0 = -(d\sigma/dt^{1/2})_{t \rightarrow 0}; \lambda_\infty = (d\sigma/dt^{-1/2})_{t \rightarrow \infty}$), мы также использовали значения динамического поверхностного натяжения в

двух точках тензиограммы: при $t=0.01$ сек ($\sigma_{0,01}$) и при $t=1$ сек (σ_1). Первое значение, как и значения σ_0 и λ_0 , характеризует свойства растворителя и адсорбционные процессы в области коротких времен, а второе - в области средних времен жизни поверхности. Эти процессы обусловлены, в основном, наличием в составе биологических жидкостей низко- и среднемолекулярных поверхностно-активных соединений, тогда как для высокомолекулярных фракций белков и других соединений определяющими являются значения σ_∞ и λ_∞ .

2.4. Техника исследования

Схема установки по методу ADSA показана на Рисунке 2. Установка состоит из макродозировочной системы 1, состоящей из шприца для жидкостной хроматографии на 0.5 мл и микрометрического регулятора, микродозировочной системы 7, которая через процессор 5 управляется компьютером 6 и предназначена для реологических экспериментов, источника света с коллимационными линзами 3, объектива и специальной видеокамеры 4, обеспечивающей неискаженное изображение капли, термостатируемой ячейки 8 с каплей исследуемой жидкости 2, формируемой на кончике стального или тефлонового капилляра.

Использование видеотехники позволяет полностью автоматизировать процедуру измерения и получения результатов. От видеокамеры 4 сигнал поступает в видеопроцессор 5, где происходит его трансформация из аналогового в цифровой. Элементы цифровой картины – пикселы, характеризуются определенным числом уровней яркости (256). Число пикселов в методе ADSA равно 640×480 . Это означает, что если капля занимает по высоте, скажем, $2/3$ экрана монитора, то на видимый периметр капли приходится более 1000 пикселов. Для определения геометрической границы капли используется метод локального порога яркости. В методе ADSA граница капли определяется по максимальному градиенту яркости, как функции от координаты строки изображения, а также используется полиномиальное сглаживание каждой группы из 5 последовательных точек на границе капли. Средние точки каждой

полиномиальной кривой (используется полином второй степени) рассматриваются как экспериментальные точки профиля и используются для расчета поверхностного натяжения. Для калибровки видеоустановки используется эталонная оптическая сетка. Экспериментальная погрешность измерений поверхностного натяжения по методу ADSA составляет около 0.1 мН/м.

Время, необходимое для снятия и расчета одного экспериментального профиля составляет 3-5 с. Поэтому интервалы между смежными временными точками должны быть больше этой величины. В наших экспериментах использовалась неравномерная временная шкала: измерения шли через 5-10 с для первых 100-200 с от начала эксперимента, затем через 20-30 с в течение последующих 20-30 мин динамического эксперимента, и вновь через 5-10 с после стрессового расширения поверхности капли в конце динамического эксперимента. Время первоначального формирования свежей капли составляло 2-3 с, а время стрессовой деформации поверхности капли – около 1 с.

Для экспериментов с биологическими жидкостями была изменена по сравнению со стандартной версией ADSA (Университет Торонто, Канада) конструкцию измерительной ячейки. Новая ячейка состоит из двух частей. Часть ячейки, в которую помещается капля, сделана съемной. Эта часть представляет собой открытую сверху ванну цилиндрической формы с параллельными оптическими торцевыми стеклами. Цилиндрическая ванна вдвигается соосно в термостатируемую оболочку, которая представляет вторую (жестко закрепленную на оптической скамье) часть ячейки. В собранном виде ячейка является герметичной. Такая конструкция позволяет быстро переходить от одного образца исследуемой жидкости к другому, путем использования сменных съемных частей ячейки. Каплю биологической жидкости формировали на стальном капилляре с внешним диаметром 2.7 мм в атмосфере исследуемой жидкости, которой предварительно смачивали внутреннюю поверхность цилиндрической части ячейки. Макро- и микродозировочные устройства и стальной капилляр абсолютно герметично соединялись промежуточной тefлоновой трубкой с внутренним диаметром 0.5 мм. Вся установка для исключения влияния внешних вибраций

монтировалась на столе с массивной бетонной плитой и специальными пневматическими амортизаторами.

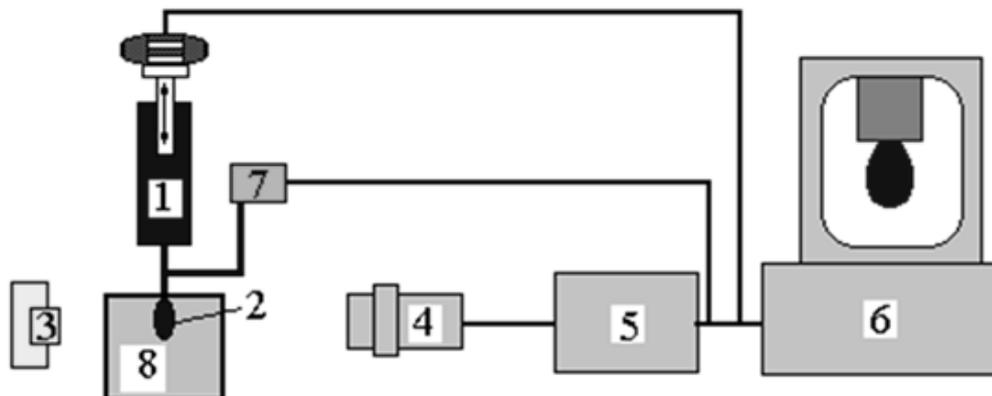


Рисунок 2. Схема установки по методу ADSA

Примечание: 1. Макродозирующая система 2. Капля биологической жидкости 3. Источник света 4. Объектив и видеокамера 5. Аналогово-цифровой преобразователь 6. Компьютер 7. Микродозирующая система, 8. Терморегулируемая ячейка.

2. 5. Статистические методы исследования

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 10.0 (разработчик - StatSoft.Inc).

Количественные показатели поверхностного натяжения, дилатационной вязкоупругости, биохимии и общего анализа крови оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерий Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50), а также показатели асимметрии и эксцесса.

В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3).

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни. Для этого составляли единый ранжированный ряд из обеих сопоставляемых выборок, расставив их элементы по степени нарастания признака и приписав меньшему значению меньший ранг. Затем разделяли единый ранжированный ряд на два, состоящие соответственно из единиц первой и второй выборок, в каждом из которых отдельно подсчитывали сумму рангов. После этого рассчитывали значение U-критерия по следующей формуле (15):

$$U = n_1 \cdot n_2 + \frac{n_x \cdot (n_x + 1)}{2} - T_x \quad (15)$$

где n_1 – количество элементов в первой выборке, n_2 – количество элементов во второй выборке, n_x – количество элементов в большей выборке, T_x – сумма рангов в большей выборке.

Рассчитанные значения U-критерия Манна-Уитни сравнивались с критическими при заданном уровне значимости: в том случае, если рассчитанное значение U было равно или меньше критического, признавалась статистическая значимость различий.

При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела-Уоллиса, являющийся непараметрической альтернативой однофакторного дисперсионного анализа. Критерий Краскела-Уоллиса вычислялся после ранжирования всех элементов анализируемых совокупностей по следующей формуле (16):

$$H = \frac{12}{n(n+1)} \sum_{i=1}^k \frac{R_i^2}{n_i} - 3(n+1) \quad (16)$$

где H – критерий Краскела-Уоллиса, n – общее число исследуемых, R_i – сумма рангов исследуемых, относящихся к определенной выборке, k – число сопоставляемых выборок.

В том случае, если рассчитанное значение критерия Краскела-Уоллиса превышало критическое, различия показателей считались статистически значимыми. В противном случае признавалась верной нулевая гипотеза.

В случае обнаружения статистически значимых различий между группами, дополнительно проводилось парное сравнение совокупностей при помощи апостериорного критерия Данна.

В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера, который рассчитывался по формуле (17):

$$P = \frac{(A + B)! \cdot (C + D)! \cdot (A + C)! \cdot (B + D)!}{A! \cdot B! \cdot C! \cdot D! \cdot N!} \quad (17)$$

где A , B , C , D – фактические количества наблюдений в ячейках таблицы сопряженности, N – общее число исследуемых, $!$ – факториал, который равен произведению числа на последовательность чисел, каждое из которых меньше предыдущего на 1.

Полученное значение точного критерия Фишера P более 0,05 свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий. Значение P менее 0,05 – об их наличии.

Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками нами применялся W -критерий Уилкоксона. При этом для каждого пациента вычислялась величина изменения признака. Все изменения были упорядочены по абсолютной величине (без учета знака). Затем рангам приписывался знак изменения («+» или «-»), для каждого знака ранги суммировались. Выбиралась меньшая сумма рангов (W), которая сравнивалась с критическим значением W -критерия. Если рассчитанное значение W было меньше или равно критическому,

делался вывод о наличии статистической значимости различий сравниваемых выборок.

С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод – расчет коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Для этого каждому из сравниваемых признаков был сопоставлен их порядковый номер (ранг) по возрастанию или убыванию. Далее для каждой пары сопоставляемых значений была определена разность рангов (d). Коэффициент Спирмена рассчитывался по следующей формуле (18):

$$\rho = 1 - \frac{6 \cdot \sum d^2}{n(n^2 - 1)} \quad (18)$$

Оценка статистической значимости корреляционной связи осуществлялась с помощью t-критерия, рассчитываемого по следующей формуле (19):

$$t = \frac{r\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}} \quad (19)$$

Если рассчитанное значение t было меньше критического при заданном числе степеней свободы и уровне значимости, делался вывод об отсутствии статистической значимости взаимосвязи. Если больше – то корреляционная связь считалась статистически значимой. Значения коэффициента корреляции ρ интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока (Таблица 2.5)

Таблица 2.5

Шкала Чеддока

Значения коэффициента корреляции r_{xy}	Характеристика тесноты корреляционной связи
менее 0,1	связь отсутствует
0,1-0,3	слабая
0,3-0,5	умеренная
0,5-0,7	заметная
0,7-0,9	высокая
0,9-0,99	весьма высокая

ГЛАВА 3

ИЗМЕНЕНИЯ ТЕНЗИО - И РЕОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЫВОРОТКИ КРОВИ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У ПАЦИЕНТОВ, ОПЕРИРОВАННЫХ НА СЕРДЦЕ

Исследование поверхностного натяжения и дилатационной вязкоупругости сыворотки и плазмы крови проведено у 100 пациентов (группа 1 - 40 пациентов с ишемической болезнью сердца, которым были выполнены операции по реваскуляризации миокарда, группа 2 - 30 пациентов с приобретенной патологией клапанного аппарата сердца, группа 3- 30 пациентов с ОКС, которым была выполнена чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА)).

3.1. Сравнительная характеристика изменений тензиометрических показателей плазмы и сыворотки крови больных и контрольной группы

Основное отличие сыворотки от плазмы крови заключается в том, что сыворотка это жидкая фракция свернувшейся крови, которая получается путем введения в плазму крови активаторов коагуляции (в данном случае использовались пробирки с сухим активатором свертывания). Как известно, количество и качество фибриногена в значительной мере влияют на поверхностно-активные свойства крови. Целью параллельного исследования образцов плазмы и сыворотки было изучение влияния белков коагуляции на тензио- и реометрические характеристики этих биологических жидкостей. Данные исследования тензио- и реометрических показателей плазмы и сыворотки приведены в Таблицах 3.1- 3.7 и приложениях 3-8.

Сравнительная характеристика тензиометрических показателей плазмы и сыворотки крови в контрольной группе
($M \pm Sd$; Me; (Min-Max))

Параметр	Контроль		p
	плазма	сыворотка	
$\gamma_{100с}$, мН/м	57,3±4,2 Me=58,7 (46,7-61,9)	50,0±2,2 Me=51,0 (46,5-52,9)	0,007
$\gamma_{оос}$, мН/м	43,5±1,5 Me=44,0 (40,1-45,2)	45,5±1,3 Me=45,6 (44,0-48,1)	0,036

Из данных таблицы 3.1 следует, что тензиометрические показатели в плазме и сыворотке контрольной группы статистически значимо отличаются друг от друга. Для наглядности понимания отличия в процессах адсорбции/десорбции диффузии, зависящих от вклада фибриногена в плазме и сыворотке, рассчитывали математическую разницу (дельту, Δ) по каждому из изучаемых показателей.

Таблица 3.2

Сравнительная характеристика показателя $\gamma_{100с}$, мН/м в плазме и сыворотке у больных 1 и 2 группы в периоперационном периоде
($M \pm Sd$; Me; (Min-Max))

Параметр	1 группа	2 группа
$\gamma_{100с}$, мН/м, плазма до операции	55,8±3,3 Me=57,1 (47,5-60,0)	56,5±3,0 Me=57,8 (49,8-59,9)
$\gamma_{100с}$, мН/м, сыворотка до операции	43,9±1,2* Me=44,0 (38,0-45,2)	44,0±1,4* Me=43,9 (40,6-47,2)
$\gamma_{100с}$, мН/м, плазма 1-е сутки п/о	55,3±2,8 Me=56,2 (47,0-60,0)	56,2±1,9 Me=56,8 (52,2-58,5)
$\gamma_{100с}$, мН/м, сыворотка 1-е сутки п/о	44,3±0,6* Me=44,4 (43,2-45,6)	44,5±1,4* Me=44,3 (40,6-47,7)
$\gamma_{100с}$, мН/м, плазма 7-е сутки п/о	56,8±3,1 Me=58,3	58,0±1,5 Me=58,3

	(48,2-60,3)	(55,0-60,0)
γ_{100c} , мН/м, сыворотка 7-е сутки п/о	44,5±1,3* Me=44,5 (41,3-49,9)	44,3±2,1* Me=44,4 (39,1-48,0)

Примечание. 1. * – статистическая значимость различий между плазмой и сывороткой на уровне, $p < 0,05$.

Таблица 3.3

Сравнительная характеристика изменений показателя $\gamma_{\infty c}$, мН/м в плазме и сыворотке у больных 1 и 2 группы в периоперационном периоде
($M \pm Sd$; Me; (Min-Max))

Параметр	1 группа	2 группа
$\gamma_{\infty c}$, мН/м, плазма до операции	44,6±5,3 Me=45,6 (16,5-48,0)	45,7±0,6 Me=45,8 (44,7-47,4)
$\gamma_{\infty c}$, мН/м, сыворотка до операции	40,0±2,3* Me=39,5 (33,5-42,7)	39,8±2,5* Me=38,9 (36,0-43,7)
$\gamma_{\infty c}$, мН/м, плазма 1-е сутки п/о	45,4±0,6 Me=45,4 (44,1-46,9)	45,5±0,4 Me=45,5 (44,7-46,3)
$\gamma_{\infty c}$, мН/м, сыворотка 1-е сутки п/о	41,4±0,8* Me=41,7 (40,5-42,2)	40,0±2,5* Me=40,0 (35,2-44,0)
$\gamma_{\infty c}$, мН/м, плазма 7-е сутки п/о	45,4±0,9 Me=45,4 (42,0-46,5)	45,9±0,8 Me=45,8 (44,7-47,8)
$\gamma_{\infty c}$, мН/м, сыворотка 7-е сутки п/о	40,0±2,5* Me=39,2 (34,2-42,9)	39,8±2,7* Me=39,9 (35,0-44,2)

Примечание. 1. * – статистическая значимость различий между плазмой и сывороткой на уровне, $p < 0,05$.

Из данных Таблицы 3.2 следует, что показатели динамического поверхностного натяжения (γ_{100c}) в плазме и сыворотке статистически значимо отличаются на величину ($\Delta\gamma_{100c}$), которая не является постоянной и колеблется на протяжении всего послеоперационного периода. В обеих группах пациентов

исходно величина $\Delta\gamma_{100c}$ практически в 2 раза выше, чем в контрольной группе. В послеоперационном периоде наблюдается рост $\Delta\gamma_{100c}$ до 12 мН/м.

Аналогичная картина наблюдается и при сравнительном анализе показателей равновесного поверхностного натяжения ($\gamma_{\infty c}$) в плазме и сыворотке: величина $\Delta\gamma_{\infty c}$, в группах больных в 2 раза выше, чем в контрольной. В контрольной группе пациентов показатель $\Delta\gamma_{\infty c}$ парадоксально достигает отрицательного значения -2 мН/м. В послеоперационном периоде также наблюдается рост $\Delta\gamma_{\infty c}$ до 5 мН/м (Таблица 3.3).

Показатель динамического поверхностного натяжения сыворотки γ_{100c} в группах больных достоверно ниже такового в контрольной группе. Межгрупповых статистически значимых отличий по этому показателю не выявлено. Плазма больных до операции по своим поверхностно-динамическим свойствам не отличается от контрольной группы. Можно сделать вывод, что сыворотка и плазма в группе больных по характеристике γ_{100c} между собой статистически значимо отличаются, возможно, за счет вклада белков свертывающей и противосвертывающей систем в динамическое поверхностное натяжение плазмы при коротких временах (до 100с). Белки системы свертывания «маскируют» различия в γ_{100c} между больными и здоровыми людьми. Рост $\Delta\gamma_{100c}$ в обеих группах больных к 7-м суткам послеоперационного периода, свидетельствует об увеличении динамического поверхностного натяжения сыворотки, по сравнению с плазмой. В сыворотке наблюдали сохранение низких показателей $\Delta\gamma_{100c}$ вплоть до 7-х суток п/о периода, что свидетельствует об увеличении адсорбции/десорбции ПАВ на поверхности раздела фаз.

Показатель равновесного поверхностного натяжения сыворотки $\gamma_{\infty c}$ в группах больных достоверно ниже, чем в контрольной группе. Между группами пациентов статистически значимых отличий по этому показателю также не выявлено. Плазма больных в периоперационном периоде по своим поверхностно-равновесным свойствам не отличается от контрольной группы. Соответственно величины $\Delta\gamma_{\infty c}$ в группах 1 и 2 как до операции, так и на 1-е и 7-е сутки послеоперационного периода практически одинаковы, что указывает на

отсутствие различий в количестве ПАВ, стремящихся адсорбироваться на поверхности капли (Таблица 3.3). При сравнительном анализе показателя $\Delta\gamma_{\infty}$ выявлено, что у больных обеих групп плазма имеет более высокое (примерно на 4-6 мН/м) равновесное поверхностное натяжение, по сравнению с сывороткой.

Учитывая исходно повышенное содержание в крови маркера системного воспалительного ответа - фибриногена в группах больных ($4,1 \pm 0,1$ г/л, $Me=4,0$ (2,8-6,2)), по сравнению с контрольной группой ($2,2 \pm 0,2$ $Me=2,1$ (1,9-2,8)), можно предположить, что именно фибриноген препятствует адсорбции ПАВ на поверхности раздела жидких фаз. Возможно, вклад компонентов системы регуляции агрегатного состояния крови весомее при более длинных временах (до 2500 с). Это связано с тем, что фибриноген с молекулярной массой около 350 000 Да требует больше времени для адсорбции на поверхности капли. Фибриноген обладает более слабыми свойствами ПАВ, чем альбумин, и, соответственно, имеет меньший коэффициент диффузии. То есть, в плазме, по сравнению с сывороткой, находится меньше ПАВ, так как белки плазмы крови препятствуют и/или замедляют адсорбцию других ПАВ на поверхности раздела фаз.

Таким образом, показатели динамического ($\gamma_{100с}$) и равновесного (γ_{∞}) поверхностного натяжения в плазме больных, отличаются от таковых в сыворотке из-за наличия фибриногена и других белков свертывающей системы крови. В динамике наблюдения эти тензиометрические показатели ведут себя стабильно, что свидетельствует о более высокой поверхностной буферности плазмы - способности восстанавливать исходную величину поверхностного натяжения.

3.2. Сравнительная характеристика изменений реометрических (реологических) показателей плазмы и сыворотки крови больных и контрольной группы

Дилатационный модуль (модуль вязкоупругости) E характеризует вязкоупругие свойства поверхностных (межфазных) слоев. Дилатационная упругость отражает накопление энергии, а дилатационная вязкость – потери энергии в поверхностном слое. Эти величины связаны с процессами адсорбции ↔

десорбции ПАВ в поверхностном слое при наложении деформации растяжение ↔ сжатие. При растяжении капли увеличивается площадь поверхности раздела фаз, при этом часть молекул ПАВ из приповерхностного слоя выходит на поверхность (адсорбция). При сжатии капли часть молекул ПАВ покидает поверхность, переходя в приповерхностный слой (десорбция). Дилатационная упругость и дилатационная вязкость позволяют характеризовать степень упорядоченности поверхностного слоя, способность к взаимодействиям между молекулами ПАВ, а также степень выраженности (заполненности) приповерхностного слоя за счет десорбции ПАВ.

Таблица 3.4

Сравнительная характеристика реометрических показателей плазмы и сыворотки крови в контрольной группе
($M \pm Sd$; Me; (Min-Max))

Параметр	Контроль		p
	плазма	сыворотка	
$ E $ (0,1 Гц) мН/м	42,7±4,3 Me=40,9 (38,3-52,3)	29,5±3,0 Me=30,3 (23,4-33,6)	0,005
$ E $ (0,01 Гц) мН/м	27,2±3,2 Me=26,7 (23,6-34,3)	15,9±3,6 Me=15,0 (9,6-22,4)	0,005
φ (0,1Гц) °	21,5±2,7 Me=22,0 (17,1-25,0)	20,8±2,7 Me=21,0 (16,0-27,8)	0,646
φ (0,01Гц) °	40,2±5,1 Me=40,1 (30,1-48,0)	33,0±4,4 Me=33,0 (26,3-40,3)	0,016

Из данных Таблицы 3.4 следует, что реометрические показатели в плазме и сыворотке контрольной группы статистически значимо отличаются друг от друга (кроме фазового угла при 0,1 Гц). Для наглядности понимания отличия вклада фибриногена в плазме и сыворотке, рассчитывали математическую разницу (дельту, Δ) по каждому из изучаемых показателей.

Таблица 3.5

Сравнительная характеристика модуля вязкоупругости $|E|$ (0,1 Гц) мН/м в плазме и сыворотке у больных 1 и 2 группы в периоперационном периоде
($M \pm Sd$; Me; (Min-Max))

Параметр	1 группа	2 группа
$ E $ (0,1 Гц) мН/м, плазма до операции	40,4±8,0 Me=42,2 (20,2-53,8)	44,4±8,5 Me=45,4 (23,8-55,4)
$ E $ (0,1 Гц) мН/м, сыворотка до операции	21,2±9,5* Me=26,7 (9,7-34,3)	24,8±8,7* Me=29,5 (10,2-34,6)
$ E $ (0,1 Гц) мН/м, плазма 1-е сутки п/о	42,2±7,5 Me=44,5 (22,8-53,5)	43,6±6,4 Me=45,3 (28,4-52,2)
$ E $ (0,1 Гц) мН/м, сыворотка 1-е сутки п/о	22,7±10,5* Me=29,4 (9,6-35,3)	26,4±9,3* Me=30,5 (9,4-37,7)
$ E $ (0,1 Гц) мН/м, плазма 7-е сутки п/о	43,3±6,9 Me=45,6 (23,6-54,7)	45,8±6,1 Me=47,5 (35,6-55,5)
$ E $ (0,1 Гц) мН/м, сыворотка 7-е сутки п/о	22,6±10,4* Me=23,8 (11,0-37,2)	27,7±8,4* Me=30,1 (8,6-40,4)

Примечание. 1. * – статистическая значимость различий по отношению к плазме на уровне, $p < 0,05$.

Таблица 3.6

Сравнительная характеристика показателя $|E|$ (0,01 Гц) мН/м в плазме и сыворотке у больных 1 и 2 группы в периоперационном периоде
($M \pm Sd$; Me; (Min-Max))

Параметр	1 группа	2 группа
$ E $ (0,01 Гц) мН/м, плазма до операции	22,4±6,8 Me=22,9 (10,6-39,1)	22,4±6,8 Me=22,9 (10,6-39,1)
$ E $ (0,01 Гц) мН/м, сыворотка до операции	12,2±5,0* Me=12,7 (3,6-20,7)	14,5±5,5* Me=16,4 (5,2-27,2)
$ E $ (0,01 Гц) мН/м, плазма 1-е сутки	21,8±6,7 Me=23,1	23,1±5,5 Me=24,8

п/о	(10,7-38,8)	(11,6-29,8)
$ E $ (0,01 Гц) мН/м, сыворотка 1-е сутки п/о	13,5±5,5* Me=16,8 (5,9-20,3)	14,8±4,8* Me=16,5 (6,1-21,1)
$ E $ (0,01 Гц) мН/м, плазма 7-е сутки п/о	23,2±5,2 Me=23,0 (12,8-36,8)	26,5±5,4 Me=26,9 (18,7-38,0)
$ E $ (0,01 Гц) мН/м, сыворотка 7-е сутки п/о	13,4±5,6* Me=12,1 (7,0-22,1)	15,3±4,9* Me=17,0 (4,7-21,0)

Примечание. 1. *– статистическая значимость различий по отношению к плазме на уровне, $p < 0,05$.

Из данных таблицы 3.5 следует, что показатели модуля вязкоупругости $|E|$ (0,1 Гц) мН/м в плазме и сыворотке статистически значимо отличаются на величину ($\Delta_{|E|(0,1Гц)}$), которая не является постоянной и колеблется на протяжении всего послеоперационного периода. В обеих группах пациентов исходно величина $\Delta_{|E|(0,1Гц)}$ в 2 раза выше, чем в контрольной группе. На протяжении всего послеоперационного периода отмечается рост $\Delta_{|E|(0,1Гц)}$ до 19-20 мН/м.

Аналогичная картина наблюдается и при сравнительном анализе показателей модуля вязкоупругости $|E|$ (0,01 Гц) мН/м в плазме и сыворотке: величина $\Delta_{|E|(0,01Гц)}$, в группах больных в 1,2 раза ниже, чем в контрольной. На протяжении всего послеоперационного периода отмечается снижение $\Delta_{|E|(0,01Гц)}$ на 3-4 мН/м (Таблица 3.6).

Исходя из Таблиц 3.5 и 3.6 мы видим изменения $\Delta_{|E|(0,1Гц),|E|(0,01Гц)}$ которое достигает 9-20 мН/м между плазмой и сывороткой. Исходя из полученной дельты обоих модулей, можно сделать вывод, что в сыворотке процесс диффузии происходит значительно быстрее.

Сравнительная характеристика показателя ϕ (0,1 Гц) °
в плазме и сыворотке у больных 1 и 2 группы в периоперационном периоде
($M \pm Sd$; Me; (Min-Max))

Параметр	1 группа	2 группа
ϕ (0,1 Гц) °, плазма до операции	20,9±2,3 Me=20,8 (15,8-25,8)	19,7±3,0 Me=19,6 (15,0-27,1)
ϕ (0,1 Гц) °, сыворотка до операции	18,6±4,0 Me=19,3 (11,4-26,8)	19,8±3,0 Me=20,6 (13,1-26,6)
ϕ (0,1 Гц) °, плазма 1-е сутки п/о	20,4±2,3 Me=20,2 (16,4-25,2)	20,9±3,1 Me=20,0 (16,3-28,4)
ϕ (0,1 Гц) °, сыворотка 1-е сутки п/о	17,2±3,2 Me=18,2 (11,1-23,3)	19,1±2,9 Me=18,7 (13,1-24,1)
ϕ (0,1 Гц) °, плазма 7-е сутки п/о	19,6±3,0 Me=20,3 (10,2-24,8)	19,5±2,8 Me=19,8 (15,2-24,3)
ϕ (0,1 Гц) °, сыворотка 7-е сутки п/о	17,6±3,7 Me=17,5 (11,4-26,1)	18,5±3,6 Me=18,4 (10,4-24,6)

Примечание. 1. * – статистическая значимость различий по отношению к плазме на уровне, $p < 0,05$.

Сравнительная характеристика показателя ϕ (0,01 Гц) °
в плазме и сыворотке у больных 1 и 2 группы в периоперационном периоде
($M \pm Sd$; Me; (Min-Max))

Параметр	1 группа	2 группа
ϕ (0,01 Гц) °, плазма до операции	37,3±5,2 Me=38,4 (25,1-43,6)	36,0±4,8 Me=36,2 (27,8-49,3)
ϕ (0,01 Гц) °, сыворотка до операции	27,0±5,3* Me=29,0 (13,9-35,5)	29,9±4,0* Me=30,1 (20,6-37,6)
ϕ (0,01 Гц) °, плазма 1-е сутки п/о	36,8±4,9 Me=36,3	39,5±4,4 Me=38,5

	(27,0-46,1)	(33,1-48,7)
φ (0,01 Гц) °, сыворотка 1-е сутки п/о	25,6±5,0* Me=27,5 (14,8-32,2)	28,0±4,3* Me=29,0 (18,3-36,1)
φ (0,01 Гц) °, плазма 7-е сутки п/о	37,6±5,4 Me=37,9 (21,8-47,6)	37,1±4,9 Me=36,5 (27,4-45,8)
φ (0,01 Гц) °, сыворотка 7-е сутки п/о	26,5±5,1* Me=28,0 (16,1-34,6)	29,7±3,8* Me=29,5 (22,9-40,5)

Примечание. 1. * – статистическая значимость различий по отношению к плазме на уровне, $p < 0,05$.

Из данных Таблицы 3.7 следует, что показатели фазового угла φ (0,1 Гц) ° в плазме и сыворотке статистически значимо отличаются на величину ($\Delta_{\varphi(0,1\text{Гц})}^\circ$). В обеих группах пациентов исходно величина $\Delta_{\varphi(0,1\text{Гц})}^\circ$ в 2 раза выше, чем в контрольной группе. На протяжении всего послеоперационного периода отмечается рост $\Delta_{\varphi(0,1\text{Гц})}^\circ$ на 2-3 °.

Аналогичная картина наблюдается и при сравнительном анализе показателей фазового угла φ (0,01 Гц) ° в плазме и сыворотке: величина $\Delta_{\varphi(0,01\text{Гц})}^\circ$, в группах больных в 1,2 раза выше, чем в контрольной. На протяжении всего послеоперационного периода наблюдается рост $\Delta_{\varphi(0,01\text{Гц})}^\circ$ до 10° (Таблица 3.8).

Исходя из Таблиц 3.7 и 3.8 мы видим статистически значимое изменения $\Delta_{\varphi(0,01\text{Гц})}$, которое достигает 10 ° между плазмой и сывороткой. Причем процесс изменения Δ при φ (0,1 Гц) ° не значителен (статистически не достоверен). Исходя из полученной дельты, можно сделать вывод, что ранее описанное увеличение содержания маркера системного воспалительного ответа, фибриногена, в группах больных, подтверждает экспериментально полученные результаты $\Delta\varphi$. Фибриноген оказывает модулирующее влияние на показатели вязкоупругих свойств крови, со смещением акцента на вязкие свойства.

Ранее описанные закономерности снижения поверхностного натяжения сыворотки крови у больных, дополняются данными модуля вязкоупругости $|E|$ и

фазового угла (φ) при частотах 0,1 и 0,01 Гц (таблицы 3.5, 3.6, 3.7 и 3.8). Так в динамике периода наблюдения пациентов стоит выделить два этапа: 1 этап – ИК, характеризующийся значительным снижением значений модуля вязкоупругости $|E|$ и фазового угла, и последующего за ним 2 этапа – послеоперационный период наблюдения с тенденцией к нормализации показателей к дооперационному уровню.

В результате ИК происходит изменение качественных и количественных характеристик циркулирующей крови с отклонением от индивидуальных характеристик гомеостаза, что в свою очередь приводит к увеличению поверхностной упругости в комбинации с практически не измененной поверхностной вязкостью. По причине характера изменений исследуемых параметров на этапе ИК можно предположить влияние методики проведения ИК во время операции, поскольку используемый первичный объем заполнения контура не соответствует качественным характеристикам циркулирующей крови. На втором этапе зафиксирована нормализация показателей вязкоупругости до близких к дооперационному уровню. Это можно объяснить постепенным восстановлением состава крови.

Подобного рода нормализация возможна при формировании многокомпонентной фазы на границе жидкой среды (циркулирующая кровь-ткань) с вовлечением низкомолекулярных ПАВ непосредственно на границе раздела фаз и коллоидных элементов в объёме. Это в свою очередь отражается в формировании энергетического баланса между характеристиками вязкости и упругости, и, как следствие, приводит к балансу скорости массообменных процессов между объемной и поверхностной фазами. Все перечисленные эффекты влияют на значение модуля вязкоупругости $|E|$ и фазового угла (φ).

Благодаря этому факту мы можем оценить смещение концентрационного баланса через модуль вязкоупругости $|E|$. Его снижение на этапе ИК говорит об ускорении диффузии веществ на границе раздела двух сред вследствие увеличения концентрации ПАВ в составе крови после острой гемодилюции.

3.3 Изменения “реологически активных” биохимических маркеров и показателей тензио- и реометрии плазмы и сыворотки крови у больных 1 и 2 групп в периоперационном периоде

По данным литературы, целый ряд биохимических констант оказывает влияние на тензиометрические и реометрические показатели плазмы и сыворотки крови [7,11,49,58]. Для уточнения степени их влияния на дилатационную вязкоупругость и поверхностную активность в перечень анализируемых биохимических параметров крови включили показатели: глюкозы, общего белка, альбумина, мочевины и креатинина. В период наибольшей гемоделиции на 5-й минуте от начала ИК анализировали уровень глюкозы и общего белка. Динамика перечисленных показателей (для группы 1 и 2) приведена в Таблицах 3.9 и 3.10.

Таблица 3.9

Показатели “реологически активных” биохимических маркеров сыворотки крови в группе 1 в периоперационном периоде

($M \pm Sd$; Me; (Min-Max))

Группы наблюдения	Параметры				
	Глюкоза, ммоль/л	Общ.белок, г/л	Альбумин, г/л	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л
Контрольная группа, n=17	5,4±1,24 Me=5,4 (4,1-5,7)	74,1±4,7 Me=73,4 (64,7-79,8)	43,3±3,1 Me=42,5 (38,3-47,2)	5,0±1,54 Me=4,9 (3,4-6,9)	73,3±15,9 Me=72 (56,2-93,4)
Больные до операции, n=40	7,1±2,3* Me=6,3 (4,2-13,5)	74,8±7,0 Me=76,2 (58,6-85,7)	40,8±7,0* Me=40,3 (31,0-42,9)	6,8±2,5* Me=6,4 (2,0-13,2)	106,8±24,4* Me=103,6 (62,0-182,0)
Больные во время ИК (5-я минута), n=16	11,7±4,5*◇□ Me=11,4 (5,6-30,0)	41,5±7,8*◇□ Me=40,2 (26,0-55,8)	-	-	-
1 сутки после операции, n=40	8,3±2*◇ Me=8,0 (4,8-16)	58,6±6,4*◇ Me=59,7 (37,3-70,0)	33,0±3,6*◇ Me=33,7 (24,5-40,4)	8,3±2,3*◇ Me=8,5 (4,6-14,9)	130,4±29,5*◇ Me=119,4 (82,7-201,3)
7 сутки после операции, n=40	7,0±2*□ Me=6,5 (4,4-13,9)	64,7±6,6*◇□ Me=64,8 (51,3-74,2)	34,3±2,9*◇ Me=34,7 (29,9-39,0)	9±3,0*◇ Me=8,5 (4,5-14,4)	130,7±39,9*◇ Me=122,3 (90,7-243,3)

Примечание. 1. * – статистическая значимость различий по отношению к контрольной группе на уровне, $p < 0,05$.

2. \diamond – статистическая значимость различий по отношению к дооперационному периоду, $p < 0,05$.

3. \square – статистическая значимость различий по отношению к 1-м суткам послеоперационного периода, $p < 0,05$.

Таблица 3.10

Показатели “реологически активных” биохимических маркеров сыворотки крови в группе 2 в периоперационном периоде
($M \pm Sd$; Me; (Min-Max))

Группы наблюдения	Параметры				
	Глюкоза, ммоль/л	Общ.белок, г/л	Альбумин, г/л	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л
Контрольная группа, n=17	5,4 \pm 1,24 Me=5,4 (4,1-5,7)	74,1 \pm 4,7 Me=73,4 (64,7-79,8)	43,3 \pm 3,1 Me=42,5 (38,3-47,2)	5,0 \pm 1,54 Me=4,9 (3,4-6,9)	73,3 \pm 15,9 Me=72 (56,2-93,4)
Больные до операции, n=30	6,7 \pm 2,3* Me=6,2 (3,0-13,6)	72,6 \pm 8,3 Me=71,8 (55,0-89,5)	39,7 \pm 4,2* Me=40,3 (28,6-49,0)	7,0 \pm 2,4 Me=6,7 (3,5-13,2)	108,8 \pm 26,0* Me=106,4 (73,2-203,9)
Больные во время ИК (5-я минута), n=16	11,7 \pm 4,5* \diamond \square Me=11,4 (5,6-30,0)	41,5 \pm 7,8* \diamond \square Me=40,2 (26,0-55,8)	-	-	-
1-е сутки после операции, n=30	8,8 \pm 2,2* \diamond Me=8,9 (3,8-13,5)	59,7 \pm 5,5* \diamond Me=59,9 (51,4-74,4)	34,6 \pm 4,0* \diamond Me=33,9 (28,4-41,0)	10,2 \pm 2,8* \diamond Me=10,2 (5,8-19,1)	132,0 \pm 30,6* \diamond Me=128,3 (86,4-196,0)
7-е сутки после операции, n=30	6,3 \pm 1,5* \square Me=6,0 (4,3-10,1)	66,6 \pm 7,3* \diamond \square Me=67,3 (53,9-76,7)	34,1 \pm 3,2* \diamond Me=35,5 (29,5-39,0)	10,2 \pm 4,0* \diamond Me=10,0 (4,3-18,9)	128,5 \pm 44,0* \diamond Me=113,9 (91,4-247,0)

Примечание. 1. * – статистическая значимость различий по отношению к контрольной группе на уровне, $p < 0,05$.

2. \diamond – статистическая значимость различий по отношению к дооперационному периоду, $p < 0,05$.

3. □ – статистическая значимость различий по отношению к 1-м суткам послеоперационного периода, $p < 0,05$.

Из Таблиц 3.9 и 3.10 видно, что у больных обеих групп до операции определялся исходно повышенный уровень глюкозы, мочевины и креатинина, по сравнению с контрольной группой. На этом этапе исследования патологическое увеличение содержания азотистых шлаков в сыворотке крови можно объяснить развитием различных вариантов кардиоренального синдрома вследствие ХСН. Кроме того, у 30% больных повреждение почек усугублялось наличием неблагоприятной коморбидной патологии - сахарного диабета 2-го типа. В послеоперационном периоде отмечался статистически достоверный ($p < 0,001$), хотя и не критический, рост концентраций глюкозы, мочевины и креатинина, по сравнению с исходным. Причиной послеоперационной гипергликемии и почечной дисфункции считали системный воспалительный ответ на операционную травму, интраоперационные перепады системного артериального давления и снижение органной перфузии в условиях неппульсирующего кровотока при ИК. К последствиям воспалительного ответа, кровопотери и гемодилюции относили гипопроотеинемию и гипоальбуминемию. К 7-м суткам послеоперационного периода отмечалась положительная динамика медианных значений лишь по содержанию глюкозы крови и общего белка, однако, несмотря на позитивные тенденции, уровень анализируемых показателей достоверно не достигал предоперационных «нормальных» значений. Сопоставляя изменения тензиометрических, реологических и клинико-биохимических показателей на этапах исследования, можно выделить следующие особенности: в период острой гемодилюции (5-я минута ИК) наибольшим изменениям подвержены реологические параметры (модуль вязкоупругости (E) и фазовый угол (ϕ) при частотах 0,1 и 0,01 Гц). Тензиометрические показатели (поверхностное натяжение (γ) при времени адсорбции 100 с, равновесное поверхностное натяжение (γ_{∞})), несмотря на быструю инфузионную нагрузку, сохраняют стабильность, что свидетельствует об инертности этой системы.

При проведении ранговой корреляции Спирмена тензиометрических характеристик сыворотки крови с биохимическими показателями было выявлено, что в 1-й группе больных корреляционных связей не обнаружено. Во 2-й группе выявлены положительные прямые корреляционные связи средней силы между тензиометрическими показателями ($\gamma_{100с}$, мН/м, до операции; $\gamma_{\inftyс}$, мН/м, до операции; $\gamma_{\inftyс}$, мН/м, 1-е сутки п/о) и мочевиной в периоперационном периоде соответственно (до операции: $p=0,43$, $p=0,48$, $p=0,55$; 1-е сутки после операции: $p=0,39$, $p=0,41$), что объясняли более высоким уровнем мочевины в этой группе больных (Рисунок 3).

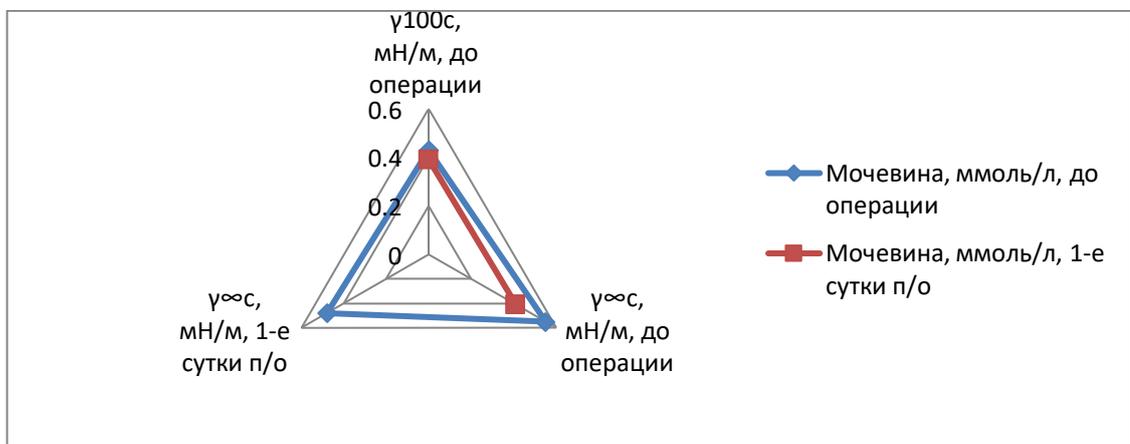


Рисунок 3. Корреляционная связь между тензиометрическими показателями и мочевиной

3.4. Тензио- и реометрическая характеристика применяемых инфузионных сред. Динамика изменений тензио- и реометрических параметров сыворотки крови во время искусственного кровообращения

Проведено исследование тензио- и реометрических свойств растворов для первичного заполнения аппарата ИК. Исследование проводилось с целью уточнения влияния высокоскоростного (за 2-3 мин) внутривенного введения растворов с различными реологическими свойствами в начале процедуры ИК на поверхностное натяжение и вязкоупругость сыворотки пациента. Данные по динамике гематокрита в периоперационном периоде приведены в Таблице 3.11.

Сравнительная характеристика изменения Ht в 1 и 2 группе пациентов по отношению к дооперационному периоду
($M \pm Sd$; Me; (Min-Max))

Группы наблюдения	Параметры	
	Гематокрит, % 1 группа (n=40)	Гематокрит, % 2 группа (n=30)
Больные до операции n=70	42,7±4 Me=43,0 (33,0-53,0)	38,3±4,9 Me=38,5 (28,0-50,0)
Больные во время ИК n=16	27,0±4,6 * Me=29,0 (15,0-31,0)	27,0±4,6* Me=29,0 (15,0-31,0)
1-е сутки после операции n=70	32,0±4,2* Me=32 (24,0-46,0)	31,9±3,5* Me=31,0 (25,0-42,0)

Примечание:1. * – статистическая значимость различий по отношению к дооперационному периоду, $p < 0,05$.

Из данных Таблицы 3.11 следует, что на 5-й минуте ИК выявлено снижение гематокрита в обеих группах в 1,6 раза, по сравнению с исходным уровнем.

Были изучены следующие растворы первичного заполнения:

1. Гелофузин (молекулярная масса 30 кДа) - 4% р-р сукцинированного желатина (известного также как модифицированный жидкий желатин) в 0,9% р-ре натрия хлорида. Относительная вязкость раствора 1,9 сП при температуре 37 °С, коллоидно-осмотическое давление 34 мм.рт. ст.
2. Волювен (молекулярная масса 130 кДа) - 6% раствор гидроксиэтилкрахмала в 0,9% растворе натрия хлорида. Теоретическая осмолярность 308 мосм/л.
3. Альбумин 10% (молекулярная масса 66-69 кДа) - важнейшая белковая фракция плазмы человека, вязкость 2-2,6 сП., коллоидно- осмотическое давление 28 мм рт. ст.

4. Маннитол 15% (молекулярная масса 182 кДа) - осмотический диуретик, шестиатомный спирт.
5. 0,9% раствор хлорида натрия (молярная масса 58,5 г/моль) - изотонический р-р натрия хлорида восполняет ОЦК в кровяном русле при его снижении, нормализует ионное равновесие. Теоретическая осмолярность 308 мосм/л.
6. 5% раствор бикарбоната натрия (молярная масса 86,0 г/моль) - средство для восстановления щелочного состояния крови и коррекции метаболического ацидоза. Теоретическая осмолярность — около 952 мосмоль/л.

Растворы, указанные в пунктах (5) и (6), не обладают поверхностным натяжением (поверхностно-активными свойствами) так как содержат в своем составе электролиты, которые являются поверхностно-инактивными веществами. Поверхностное натяжение приведенных растворов близко к воде.

Для отдельной оценки вклада вязкости и упругости в модуль вязкоупругости растворов гелофузина, маннитола 15%, альбумина 10% и волювена 6% использовали методический подход, описанный в литературе [48,87]. На основании значений E и ϕ рассчитывались отдельные модули дилатационной упругости ($E_{упр}$) и вязкости ($E_{вязк}$), а также параметры $a_{упр}$, $a_{вязк}$, $b_{упр}$ и $b_{вязк}$ в уравнениях $E_{упр} = a_{упр} + b_{упр} \times \lg(2\pi\phi)$ и $E_{вязк} = a_{вязк} + b_{вязк} \times \lg(2\pi\phi)$.

Полученные данные представлены в Таблице 3.12, а тензиограммы приведены на Рисунке 4. Обращает на себя внимание выраженная зависимость динамического поверхностного натяжения $\gamma_{100с}$ от размера (и молекулярной массы) изучаемых веществ. Сразу же после начального формирования капли в экспериментальной установке поверхностное натяжение растворов белковых и других крупномолекулярных веществ приближается к поверхностному натяжению воды вследствие диффузионного контроля процесса.

Показатели поверхностного натяжения и дилатационной упругости стандартно применяемых растворов для первичного заполнения оксигенатора ($X \pm m$).

Растворы для первичного заполнения оксигенатора	Параметры					
	$\gamma_{100с},$ мН/м	$\gamma_{\infty с},$ мН/м	$a_{упр},$ мН/м	$a_{вязк},$ мН/м	$b_{упр},$ мН/м	$b_{вязк},$ мН/м
Маннитол 15%	61,2±0,1	48,4±0,1	33,6±0,1	3,5±0,1	5,7±0,1	-0,6±0,1
Гелофузин	59,5±0,1	49,2±0,1	25,9±0,1	3,9±0,1	6,9±0,1	-1,1±0,1
Альбумин 10%	50,3±0,2	46,3±0,3	26,6±0,1	6,9±0,1	8,5±0,1	1,1±0,1
Волювен 6%	69,7±0,1	68,9±0,1	9,2±0,1	-0,78±0,1	0,5±0,1	-1,2±0,1

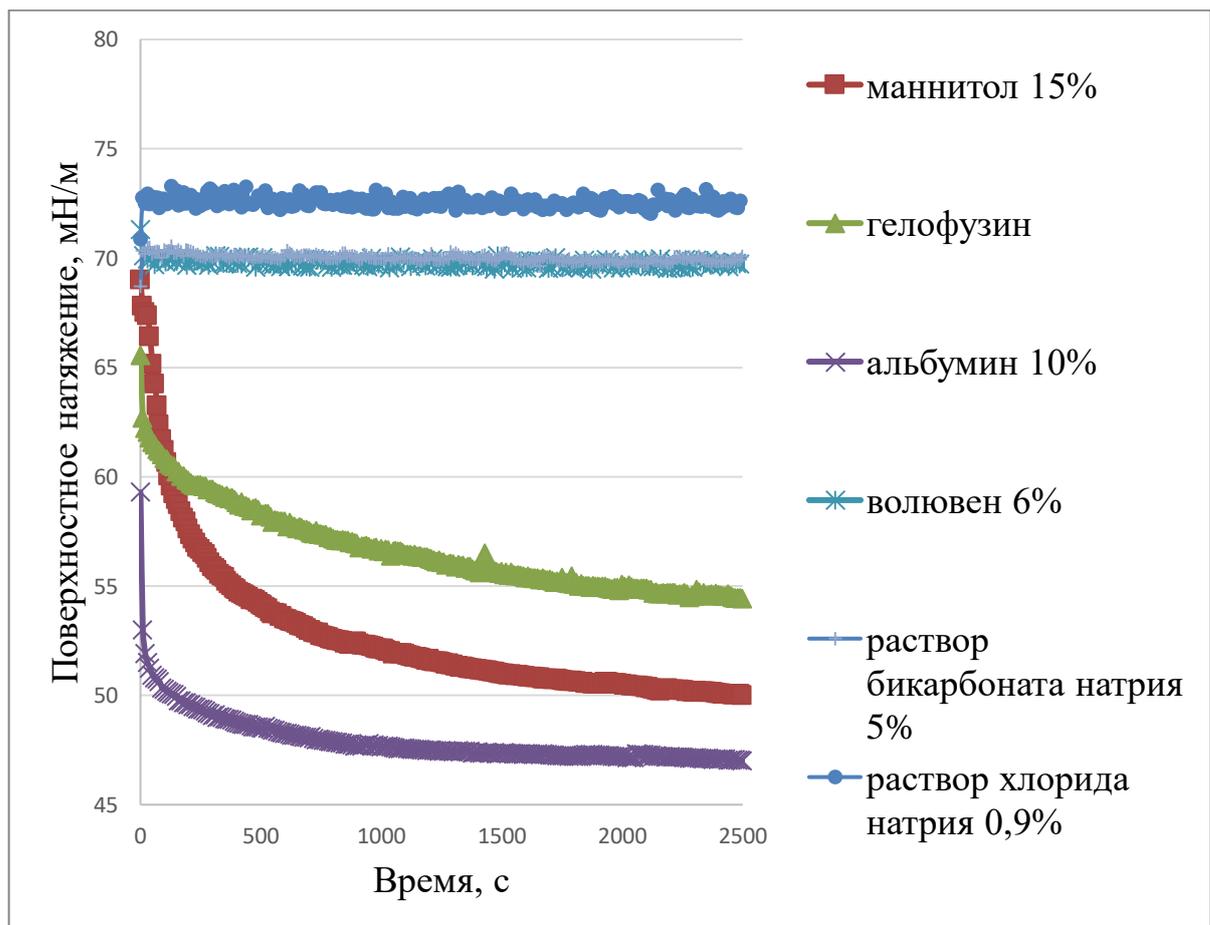


Рисунок 4. Тензиограммы стандартно применяемых растворов для первичного заполнения контура ИК

В нашем случае наблюдается прямо противоположная картина: чем выше молекулярная масса исследуемого компонента, тем меньше $\gamma_{100с}$. Следует отметить, что данная зависимость может оказаться артефактом, связанным с наличием в коммерческих растворах альбумина и гелофузина низкомолекулярных примесей, обладающих выраженными свойствами ПАВ. В пользу последнего предположения говорит также то, что изученный ранее казеин [88] не показывал аномально низкой $\gamma_{100с}$.

Динамика изменения дилатационной вязкости выражается в отрицательных значениях $b_{\text{вязк}}$ для гелофузина, волювена и маннитола, и положительном – для альбумина. Особенности поведения растворов белков (в частности, альбумина), вероятно, связаны с их сложной пространственной структурой, способствующей росту дилатационной вязкости с ростом частоты возмущения [110,112,113]. По данным экспериментально полученных значений поверхностного натяжения видно, что раствор волювена имеет постоянные значения на длительном интервале измерения. Из этого можно сделать вывод о том, что молекулы исследуемого вещества имеют равновесное распределение между объёмом капли и границей раздела фаз. Подобного рода равновесное состояние приводит к постоянству количества вещества которое находится на границе фаз. Данные по исследованию вязкоупругих свойств растворов многоатомных спиртов, модифицированного желатина и гидроксипропилкрахмала 130/0,4 отсутствуют и были выполнены впервые.

При исследовании показателей поверхностного натяжения и модуля вязкоупругости сыворотки крови у больных обеих групп во время острой гемодилюции в начале ИК выявлены статистически значимые различия, по сравнению с дооперационным периодом (Таблицы 3.13 и 3.14).

Таблица 3.13

Сравнительная характеристика тензио-и реометрических показателей сыворотки крови больных группы 1 во время ИК по отношению к дооперационному периоду и к 1-м суткам после операции
($M \pm Sd$; Me; (Min-Max))

Группы наблюдения	Параметры					
	$\gamma_{100с}$, мН/м	$\gamma_{\inftyс}$, мН/м	$ E $ (0.1 Гц), мН/м	$ E $ (0.01Гц), мН/м	φ (0.1Гц) ^о	φ (0.01Гц) ^о
Больные до операции, n=40	43,9±1,2 Me=44,0 (38,0-45,2)	40,0±2,3 Me=39,5 (33,5-42,7)	21,2±9,5 Me=26,7 (9,7-34,3)	12,2±5,0 Me=12,7 (3,6-20,7)	18,6±4,0 Me=19,3 (11,4-26,8)	27,0±5,3 Me=29,0 (13,9-35,5)
Больные во время ИК, n=16	44,0±0,7 Me=44,3 (43,2-44,6)	41,4±0,8 Me=41,7 (40,5-42,2)	10,1±1,3* Me=10,2 (8,7-11,9)	7,4±1,1* Me=7,0 (6,0-8,8)	15,7±2,8* Me=16,4 (12,4-19)	18,2±2,6* Me=18,3 (15,5-21,3)
1 сутки после операции, n=40	44,3±0,6 Me=44,4 (43,2-45,6)	40,1±2,2 Me=39,2 (36,7-43,5)	22,7±10,5 Me=29,4 (9,6-35,3)	13,5±5,5 Me=16,8 (5,9-20,3)	17,2±3,2 Me=18,2 (11,1-23,3)	25,6±5,0 Me=27,5 (14,8-32,2)

Примечание. 1. * – статистическая значимость различий по отношению к дооперационному периоду, $p < 0,05$.

Таблица 3.14

Сравнительная характеристика тензио-и реометрических показателей сыворотки крови больных группы 2 во время ИК по отношению к дооперационному периоду и к 1-м суткам после операции
($M \pm Sd$; Me; (Min-Max))

Группы наблюдения	Параметры					
	$\gamma_{100с}$, мН/м	$\gamma_{\inftyс}$, мН/м	$ E $ (0.1 Гц), мН/м	$ E $ (0.01Гц), мН/м	φ (0.1Гц) ^о	φ (0.01Гц) ^о
Больные до операции, n=30	44,0±1,4 Me=43,9 (40,6-47,2)	39,8±2,5 Me=38,9 (36,0-43,7)	24,8±8,7 Me=29,5 (10,2-34,6)	14,5±5,5 Me=16,4 (5,2-27,2)	19,8±3,0 Me=20,6 (13,1-26,6)	29,9±4,0 Me=30,1 (20,6-37,6)
Больные во время ИК, n=16	44,0±0,7 Me=44,3 (43,2-44,6)	41,4±0,8 Me=41,7 (40,5-42,2)	10,1±1,3* Me=10,2 (8,7-11,9)	7,4±1,1* Me=7,0 (6,0-8,8)	15,7±2,8* Me=16,4 (12,4-19)	18,2±2,6* Me=18,3 (15,5-21,3)
1 сутки после операции, n=30	44,5±1,4 Me=44,3 (40,6-47,7)	40,0±2,5 Me=40,0 (35,2-44,0)	26,4±9,3 Me=30,5 (9,4-37,7)	14,8±4,8 Me=16,5 (6,1-21,1)	19,1±2,9 Me=18,7 (13,1-24,1)	28,0±4,3 Me=29,0 (18,3-36,1)

Примечание. 1. * – статистическая значимость различий по отношению к дооперационному периоду, $p < 0,05$.

Исходя из данных Таблиц 3.13 и 3.14, наблюдается изменение модуля вязкоупругости $|E|$ (при 0,1 и 0,01 Гц), который резко снижается на 5-й минуте ИК на пике инфузионной нагрузки, что свидетельствует об усилении диффузии на границе раздела фаз вследствие применения массивной инфузионной терапии. В 1-е сутки (через 12-16 часов) после операции модуль вязкоупругости $|E|$ возвращается к исходному уровню. Статистически значимых отличий в тензио- и реометрических показателях между 1 и 2 группами пациентов обнаружено не было (приложения 9 и 10).

Для более детального анализа модуля вязкоупругости использовали методический подход, описанный выше для растворов. Рассматривая параметры каждой группы (Таблица 3.15) в комплексе можно отметить, что практически все тензиометрические и реологические показатели здоровых людей соответствуют параметрам раствора альбумина, включая зависимость дилатационной вязкости от частоты осцилляции, что хорошо согласуется с результатами тензио- и реометрии приведенными в работах [111,125,126].

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлено, что показатели тензиометрических и дилатационных вязкоупругих свойств сыворотки крови у больных обеих групп статистически значимо отличаются от данных, полученных в контрольной группе. Также установлено, что гемодилюция на 5-й минуте ИК, статистически значимо уменьшала равновесное поверхностное натяжение и не оказывала влияния на показатель динамического поверхностного натяжения ($\gamma_{100с}$). Обращает на себя внимание близкие к нулю коэффициенты зависимости дилатационной вязкости от частоты осцилляции. Такой характер зависимости не наблюдался ни для одного из исследованных препаратов. В то же время показатель $\nu_{\text{вязк}}$ во время ИК статистически значимо отличался на всех этапах исследования, по сравнению с контрольной группой и дооперационным периодом. Это указывает на изменение механизма формирования дилатационной вязкости, вероятно, за счет введения в сосудистое русло больших объемов инфузионных сред за короткое время.

Сравнение параметров тензио- и реометрии сыворотки крови больных во время ИК по отношению к контрольной группе, дооперационному периоду и 1-вым суткам после операции
(Me±m) (25%; 75%)

Параметры	$\gamma_{100с}$, мН/м	$\gamma_{\infty с}$, мН/м	$a_{упр}$, мН/м	$a_{вязк}$, мН/м	$b_{упр}$, мН/м	$b_{вязк}$, мН/м
Контрольная группа n=17	51 (48;51,9)	45,6 (44,2;46,5)	27,2 (26,0;28,4)	10,4 (9,3;11,4)	15,3 (13,6;16,0)	1,9 (1,7;2,7)
Больные до операции n=16	44,2 (43,9;44,8) $p_1 < 0,001$	42,1 (42;42,7) $p_1 < 0,001$	11,6 (10,6;13,6) $p_1 < 0,001$	3,4 (2,7;3,8) $p_1 < 0,001$	4,9 (4,3;5,7) $p_1 < 0,001$	0,2 (-0,2;0,7) $p_1 < 0,001$
Больные во время ИК n=16	44,3 (43,2;44,6) $p_1 < 0,001$	41,7 (40,5;42,5) $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,033$	10,4 (8,7;13,8) $p_1 < 0,001$	2,8 (2,8;5,7) $p_1 < 0,001$	3,2 (2,8;7,1) $p_1 < 0,001$	0,8 (0,5;2,5) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
1 сутки после операции n=16	44,2 (44;45,6) $p_1 < 0,001$	42,3 (42;43,1) $p_1 < 0,001$	11,7 (10,7;13,3) $p_1 < 0,001$	3,0 (2,7;3,0) $p_1 < 0,001$	4,5 (4,0;4,9) $p_1 < 0,001$	0,0 (-0,2;0,4) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

p_1 - значимость отличий показателей по отношению к контрольной группе

p_2 - значимость отличий показателей по отношению к дооперационному периоду

3.5 Влияние инфузионной терапии на тензио- и реометрические характеристика сыворотки крови в периоперационном периоде

Инфузионная терапия - основной метод воздействия на гомеостаз в периоперационном периоде. Современная концепция периоперационной инфузионно-трансфузионной терапии включает в себя обеспечение основных физиологических потребностей в жидкости, электролитах, питательных веществах, коррекцию анемии и направлена на устранение негативных последствий основного заболевания и операционной травмы.

Целевые ориентиры инфузионно-трансфузионной терапии, используемые в нашей клинике:

1. САД более 75 мм рт.ст.
2. ЦВД 6-12 см водн.ст.

3. Диурез ≥ 1 мл/кг/час
4. Гемоглобин >90 г/л
5. Поддержание водно-электролитного баланса

Данные по интра- и послеоперационным (1-е сутки) потере крови и жидкости в обеих группах приведены в таблице 3.16

Таблица 3.16

Показатели объема инфузионной терапии, гидробаланса, ЦВД и гематокрита у пациентов 1 и 2 группы в 1-е сутки послеоперационного периода
($M \pm Sd$; Me; (Min-Max))

Показатель:	Группы наблюдения		p
	1-я группа	2-я группа	
Длительность ИК, мин	119,0 \pm 11,7 Me=120,0 (77-336)	110,5 \pm 9,1 Me=111,0 (62-192)	0,653
Объем интраоперационной кровопотери, мл	375,6 \pm 172,2 Me=400,0 (0-800,0)	290,7 \pm 120,1 Me=250,0 (100-500,0)	0,011
Отделяемое по дренажам из средостения и плевральной полости за 1-е сутки, мл	342,8 \pm 273,5 Me=250,0 (20-1300,0)	305,0 \pm 302,3 Me=212,5 (60-1550,0)	0,121
Объем введенной жидкости за 24 часа, мл	6578,4 \pm 1441,0 Me=6400,0 (4250,0-11800,0)	4568,5 \pm 2303,0 Me=4400,0 (3200,0-9300,0)	<0,0001
Объем инфузионной нагрузки в 1-е сутки п/о, мл/кг/час	3,22 \pm 0,18 Me=3,1 (1,05-4,03)	2,30 \pm 0,12 Me=2,25 (0,85-3,1)	<0,0001
Диурез за 1-е сутки после операции, мл	2725,6 \pm 889,2 Me=2700,0 (1500,0-5200,0)	2562,5 \pm 1060,8 Me=2375,0 (700,0-4550,0)	0,478
Гидробаланс на 1-е сутки п/о, мл	+3113,9 \pm 1054,3 Me=2940,0 (1620,0-6400,0)	+1806,5 \pm 1094,6 Me=1570,0 (170,0-4340,0)	<0,0001
ЦВД, мм.водн.ст.	96,9 \pm 24,7 Me=95,0 (20,0-145,0)	105,2 \pm 36,3 Me=97,5 (50,0-190,0)	0,652
Гематокрит, %	32,0 \pm 4,2	31,9 \pm 3,5	0,858

1 сутки п/о	Me=32 (24,0-46,0)	Me=31,0 (25,0-42,0)	
-------------	----------------------	------------------------	--

Данные Таблицы 3.16 демонстрируют статистически значимые межгрупповые различия в объемах инфузионной терапии и суточном гидробалансе (положительном в обеих группах). Более высокий объем инфузий в группе 1 (на 40 % выше), объясняется, с одной стороны, необходимостью приема нитратов – препаратов, увеличивающих емкость венозного русла, что потребовало более агрессивной инфузионной терапии для поддержания целевых значений САД и ЦВД. С другой стороны, объем инфузионной терапии был ниже у пациентов группы 2 в связи с выраженностью легочной гипертензии при патологии клапанного аппарата. Так, у пациентов группы 2 давление в легочной артерии достигало $55,5 \pm 8$ (Me=55 (32-90) мм рт.ст., а у пациентов группы 1 не превышало $35,3 \pm 6$ (Me=35 (18-42) мм рт.ст. Длительное существование легочной гипертензии сопровождается развитием пролиферативных и склеротических процессов в стенке артериол малого круга кровообращения, что обуславливает более тяжелое течение дыхательной недостаточности у данной группы пациентов и ограничивает объемы инфузионной терапии.

В интра- и раннем послеоперационном периоде пациенты обеих групп получали кристаллоидные растворы (0,9% раствор хлорида натрия, трисоль, раствор Рингера, ацесоль) и коллоидные (синтетические: гелофузин, 6% волювен; естественные: 10% раствор альбумина) растворы. Также, по показаниям, пациенты получали компоненты крови (свежезамороженную плазму и эритроцитарную массу). Соотношение кристаллоидов к коллоидам составило 4:1.

В соответствии с возможностями переносимости инфузионной нагрузки, каждая группа пациентов имела свои особенности по инотропной и вазопрессорной поддержке. Так, пациенты группы 1 получали статистически значимо меньшие дозы инотропных препаратов, так как целевые показатели САД и ЦВД достигались объемной нагрузкой. Пациенты группы 2 с первых часов проведения интенсивной терапии получали статистически значимо большие дозы

инотропных и вазопрессорных препаратов (Таблицы 3.17, 3.18), что согласуется с их исходной тяжестью состояния.

Описанные выше изменения центральной гемодинамики являются частью компенсаторной реакции, способствующей поддержанию адекватной доставки кислорода тканям при снижении кислородной емкости крови вследствие острой гемодилуции.

Таблица 3.17

Комбинации инотропных и вазопрессорных препаратов, которые были использованы для лечения пациентов 1-й и 2-й групп.

Комбинации препаратов инотропной и вазопрессорной поддержки	Группа 1, % (n=40)	Группа 2, % (n=30)
адреналин+норадреналин+добутамин	0	6,6
норадреналин+допамин	20	23,3
норадреналин+добутамин	5	6,6
адреналин/норадреналин+добутамин	12,5	16,6
норадреналин	37,5	30
добутамин	0	16,9
допамин	12,5	0
без инотропной и вазопрессорной поддержки	12,5	0
итого	100%	100%

Таблица 3.18

Сравнительная характеристика применения инотропных и вазопрессорных препаратов в группе 1 по отношению к группе 2
($M \pm Sd$; Me; (Min-Max))

Препарат	Группа 1	Группа 2	p
	Средняя доза (мкг/кг/мин)		
норадреналин	0,2±0,3 Me=0,1 (0,01-1,75)	0,2 ±0,5 Me=0,1 (0,01-2,5)	0,679
допамин	3,95±2,0 Me=3,7 (1,35-7,2)	5,2±2,1 Me=4,5 (2,3-8,3)	0,001
добутамин	3,2±0,05 Me=3,2 (3,1-3,2)	5,3±3,2 Me=4,6 (2,0-10,4)	0,001
адреналин	-	0,04±0,005 Me=0,04 (0,03-0,04)	-

Из 40 пациентов группы 1, 6-ти проводилась ВАБК, что составило 15% от общего количества пациентов в группе 1.

Длительность применения инотропных и вазопрессорных препаратов в 1-й группе составило $8,6 \pm 7,1$ Ме=8,0 (0-20,0) часа. Среднее артериальное давление во время применения инотропных и вазопрессорных препаратов в 1-й группе составило $82,3 \pm 5,5$ Ме=82,0 (65,0-92,0) мм рт.ст.

Длительность применения инотропных и вазопрессорных препаратов во 2-й группе составила $11,6 \pm 8,3$ Ме=10,0 (2,0-30,0) часа. Среднее артериальное давление во время применения инотропных и вазопрессорных препаратов во 2-й группе составило $82,1 \pm 7,3$ Ме=82,0 (56,0-95,0) мм рт.ст.

При положительном водном балансе в 1-е сутки послеоперационного периода динамическое и равновесное поверхностное натяжение не изменяется, то есть присутствие в кровеносном русле сбалансированных кристаллоидных и коллоидных растворов не влияет на формирование поверхностного и приповерхностного слоя сурфактантов, что возможно связано с коротким пребыванием кристаллоидных растворов в кровеносном русле. Объем используемых кристаллоидных растворов составил - $2731,1 \pm 937,5$ мл (Ме=2600,0 (1250,0-5050,0)). Используемое количество коллоидных растворов $478,4 \pm 406,3$ мл (Ме=500,0 (0-1,600)) мл, по-видимому, недостаточно для изменения тензиометрических показателей сыворотки крови, несмотря на их значительную молекулярную массу.

При изучении влияния различных режимов инфузионной терапии на реометрические показатели сыворотки крови в группе 1 были обнаружены следующие положительные корреляционные связи умеренной силы между:

- модулем вязкоупругости $|E|$ (0.1 Гц) мН/м, 1-е сутки п/о и объемом введенной жидкости за 24 часа - $p=0,51$;

- модулем вязкоупругости $E|$ (0.01 Гц) мН/м, 1-е сутки п/о и объемом введенной жидкости за 24 часа - $p=0,49$.

В группе 2, в которой объем инфузий не превышал $4568,5 \pm 2303,0$ мл (Ме=4400,0 (3200,0-9300,0)), подобных корреляционных связей выявлено не

было. Однако следует отметить, что и в этой группе пациентов в 1-е сутки после операции отмечалось статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение модуля вязкоупругости $|E|$ при (0,1 и 0,01 Гц) мН/м, по сравнению, с дооперационным периодом.

Несмотря на различие в суточных объемах инфузионной терапии, в 1-е сутки после операции гематокрит статистически значимо не отличался между группами и был в пределах 32%. В процессе исследования не было найдено корреляционной связи между показателями тензио- и реометрии сыворотки крови и гематокритом. Данный факт говорит о том, что, возможно, гематокрит не отражает истинное соотношение жидкой части крови к эритроцитам.

Проводимая инфузионная терапия и медикаментозная коррекция (вазопрессоры + инотропы) обеспечивали эффективную перфузию почек, о чем свидетельствует сохранение диуреза.

Таким образом, можно сделать вывод, что острая гемодилуция во время ИК и ее сохранение в течение 1-х суток после операции не сказываются негативно на потоковых свойствах кровотока, благодаря снижению вязкости крови за счет уменьшения модуля вязкоупругости.

3.6 Характеристика состояния системы гемостаза в группах 1 и 2, взаимосвязь с тензио- и реометрическими характеристиками плазмы крови

Целью этого направления исследования было изучение взаимосвязи между состоянием системы гемостаза и тензио- и реометрическими свойствами плазмы крови.

В отделении кардио- и рентгеноваскулярной хирургии ДОКТМО принято обязательное использование нефракционированного гепарина в ОИТ после операций на сердце в условиях ИК. Начиная с первых часов после операции (через 1-2 часа, при надежности хирургического гемостаза), пациенты (под контролем активированного времени свертывания (АВС) и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) каждые 6 часов) получают в

течение 36 часов гепарин в дозе от 250 до 750 Ед/ч(в среднем, 6 ед/кг/ч). Целевой уровень АЧТВ – 1,3-1,5, АВС – 1,8 - 2,0 от нормальной величины показателя.

После экстубации в группе 1 пациенты получали двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТ): препарат ацетилсалициловой кислоты (75 мг) и клопидогрел (75 мг); в группе 2 - непрямым антикоагулянт - варфарин в нагрузочной дозе 5,0-7,5 мг в сутки. Гепарин отменяли в группе 1 при активизации больных и их переводе из ОИТ, в группе 2 - по достижении целевого значения международного нормализованного отношения (МНО) (2,0-3,0) на фоне приема варфарина.

Результаты по динамике АЧТВ представлены в таблице 3.19, АВС – в Таблице 3.20.

Таблица 3.19

Динамика АЧТВ в периоперационном периоде в группах 1 и 2

($M \pm Sd$; Me; (Min-Max))

Группы наблюдения	АЧТВ (с)		p
	группа 1	группа 2	
до операции	31,5±4,2 Me=31,1 (22,4-43,2)	32,8±5,7 Me=31,6 (24,0-44,9)	0,481
1-е сутки п/о	43,0±9,5* Me=38,8 (29,3-67,6)	40,9±7,6* Me=40,3 (26,6-56,8)	0,621
2-е сутки п/о	45,2±9,7* Me=44,3 (30,2-69,3)	48,7±14,7* Me=44,5 (30,4-91,4)	0,555

Примечание. 1. * – статистическая значимость различий по отношению к дооперационному периоду $p < 0,05$.

Как следует из Таблицы 3.19, длительность АЧТВ при применении 6 ед/кг/час гепарина обеспечивает целевой уровень гипокоагуляции. Статистически значимых отличий на всех этапах исследования по длительности АЧТВ между группами не выявлено.

Таблица 3.20

Динамика длительности АВС в периоперационном периоде в группах 1 и 2*

(M±Sd; Me; (Min-Max))

Группы наблюдения	АВС (с)		p
	группа 1	группа 2	
1-е сутки п/о	213,4±37,1 Me=210,0 (140,0-300,0)	197,1±31,3 Me=190,0 (140,0-280,0)	0,066
2-е сутки п/о	225,3±40,8 Me=215,0 (150,0-300,0)	219,0±37,5 Me=220,0 (155,0-300,0)	0,692

* референсные значения АВС в норме 80-120 с.

Аналогичную картину (отсутствие статистически значимых межгрупповых отличий) наблюдали и при анализе длительности АВС цельной крови.

Таблица 3.21

Сравнение ПВ в группах 1 и 2

(M±Sd; Me; (Min-Max))

Группы наблюдения	ПВ (с)		p
	группа 1	группа 1	
до операции	12,6±2,3 Me=12,1 (9,8-22,4)	14,2±3,9 Me=13,7 (9,5-30,7)	0,02
1-е сутки п/о	16,1±3,0* Me=15,0 (12,1-22,7)	15,5±2,5* Me=14,5 (11,7-21,8)	0,653
2-е сутки п/о	19,7±6,6* Me=18,8 (12,9-37,1)	17,7±4,8* Me=17,2 (14,7-25,5)	0,706
7-е сутки п/о	21,2±8,6* Me=18,7 (11,5-44,5)	26,6±7,3* Me=26,3 (11,6-43,1)	0,03

Примечание. 1. * – статистическая значимость различий по отношению к дооперационному периоду, (p<0,05).

При изучении внешнего механизма свертывания, который оценивался по протромбиновому времени (ПВ), статистически значимые отличия по этому показателю между группами ($p=0,02$) были обнаружены еще до операции (Таблица 3.21).

Протромбиновое время является оценочным маркером печеночно-клеточной недостаточности, которая чаще встречалась у пациентов группы 2. В 1-е и 2-е сутки на фоне проводимой гепаринотерапии межгрупповых отличий не выявлено, но на 7 сутки в связи с достижением терапевтического эффекта варфарина, статистически значимое снижение ПВ отмечено в группе 2, по сравнению, как с предоперационным периодом, так и с аналогичным периодом исследования в группе 1.

Показатель международного нормализованного отношения (МНО) отличается большей стабильностью и межгрупповые отличия по нему были выявлены только на 7-е сутки послеоперационного периода (Таблица 3.22). Хотя в группе 1 МНО был выше исходного дооперационного уровня ($p<0,05$).

Таблица 3.22

Сравнение МНО в группах 1 и 2

(M±Sd; Me; (Min-Max))

Группы наблюдения	МНО		p
	группа 1	группа 2	
до операции	1,0±0,2 Me=1,0 (0,8-1,8)	1,2±0,5 Me=1,1 (0,7-2,8)	0,096
1-е сутки п/о	1,4±0,3* Me=1,3 (1,0-2,0)	1,3±0,2* Me=1,3 (0,9-1,7)	0,658
2-е сутки п/о	1,7±0,7* Me=1,5 (1,0-3,7)	1,5±0,3* Me=1,5 (0,9-1,7)	0,757
7-е сутки п/о	1,6±0,4* Me=1,6 (0,9-2,5)	2,35±0,7* Me=2,37 (1,0-3,7)	0,0003

Примечание. 1. * – статистическая значимость различий по отношению к дооперационному периоду, $p < 0,05$.

При проведении ранговой корреляции Спирмена показателей тензиометрии и коагулограммы в группе 1 в 1-е сутки после операции была обнаружена одна отрицательная корреляционная связь слабой силы между равновесным поверхностным натяжением (γ_{∞}) и АВС $r = -0,35$. Возможно, применение двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) и гепарина, приводит к изменению физико-механических свойств крови, однако четкой закономерности в этом процессе не установлено.

3.7. Характеристика тензио- и реометрических показателей группы 3 (острый инфаркт миокарда)

Группа пациентов с ОИМ была включена в исследование в качестве клинической модели неблагоприятного течения послеоперационного периода после маммаро- и аортокоронарного шунтирования с целью уточнения целесообразности изучения тензио- и реометрических свойств крови у больных с ИБС и оценки диагностических и прогностических возможностей этого метода при остром ухудшении коронарного кровообращения. Как известно, развитие острого коронарного синдрома (ОКС) в интра- и раннем послеоперационном периодах после реваскуляризации миокарда, несмотря на проводимую терапию антикоагулянтами и дезагрегантами, повышает летальность и ставит под сомнение эффективность оперативного лечения. Своевременно начатые лечебные мероприятия возможны на очень ранних этапах диагностики коронарного события. Клинические проявления и изменения на ЭКГ могут запаздывать, уровень биохимических маркеров повреждения миокарда (КФК-МБ и тропонин) после открытых вмешательств на сердце всегда повышен и не может служить однозначным критерием ухудшения состояния больного. Показатели коагулограммы также неинформативны. Принципиально важным решением в такой ситуации будет выявление предикторов ухудшения течения послеоперационного периода.

При проведении исследования тензио- и реометрических показателей группы 3 было выявлено статистически достоверное снижение как динамического, так и равновесного поверхностного натяжения. Вероятнее всего, механизм этого снижения обусловлен тем, что в первые часы ($7,1 \pm 2,3$ ч $Me=6,9$ (2,3-10,4)) от момента развития ОКС происходит дополнительный выброс биологически активных веществ (БАВ), часть которых является низкомолекулярными продуктами деструкции кардиомиоцитов и обладает свойствами ПАВ (таблица 3.23).

Таблица 3.23

Сравнение тензио- и реометрических параметров сыворотки крови больных группы 3 по отношению к контрольной группе и группе 1 до операции
($M \pm Sd$; Me ; (Min-Max))

Группы наблюдения	Параметры					
	γ_{100c} , мН/м	$\gamma_{\infty c}$, мН/м	$ E $ (0.1 Гц), мН/м	$ E $ (0.01 Гц), мН/м	ϕ (0.1 Гц) $^\circ$	ϕ (0.01 Гц) $^\circ$
Контрольная группа n=17	$50,0 \pm 2,2$ $Me=51,0$ (46,5-52,9)	$45,5 \pm 1,3$ $Me=45,6$ (44,0-48,1)	$29,5 \pm 3,0$ $Me=30,3$ (23,4-33,6)	$15,9 \pm 3,6$ $Me=15,0$ (9,6-22,4)	$20,8 \pm 2,7$ $Me=21,0$ (16,0-27,8)	$33,0 \pm 4,4$ $Me=33,0$ (26,3-40,3)
Больные до операции (1-я группа), n=40	$43,9 \pm 1,2$ $Me=44,0$ (38,0-45,2)	$40,0 \pm 2,3$ $Me=39,5$ (33,5-42,7)	$21,2 \pm 9,5^*$ $Me=26,7$ (9,7-34,3)	$12,2 \pm 5,0$ $Me=12,7$ (3,6-20,7)	$18,6 \pm 4,0$ $Me=19,3$ (11,4-26,8)	$27,0 \pm 5,3$ $Me=29,0$ (13,9-35,5)
ОИМ (3-я группа) n=30	$40,0 \pm 2,5^* \diamond$ $Me=40,5$ (34,7-45,8)	$37,4 \pm 2,1^* \diamond$ $Me=38,0$ (31,7-42,2)	$27,4 \pm 8,4 \diamond$ $Me=29,2$ (7,7-40,9)	$14,2 \pm 5,4$ $Me=13,4$ (4,1-22,8)	$22,7 \pm 5,2 \diamond$ $Me=22,5$ (15,0-35,4)	$27,5 \pm 5,9^*$ $Me=27,7$ (14,3-39,6)

Примечание. 1. * – статистическая значимость различий по отношению к контрольной группе на уровне, $p < 0,05$.

2. \diamond – статистическая значимость различий по отношению к больным до операции (1 группа), $p < 0,05$.

При сравнении пациентов группы 3 с контрольной группой и группой 1 (до и после операции по реваскуляризации миокарда) найдены определенные закономерности в снижении показателей γ_{100c} мН/м и $\gamma_{\infty c}$ мН/м. В группе 3

снижение показателей динамического и равновесного поверхностного натяжения статистически значимо ниже, чем в сравниваемых группах. Следовательно, увеличение количества ПАВ может быть использовано как прогностический признак неблагоприятного исхода (развитие инфаркта миокарда) раннего послеоперационного периода.

Рисунок 5 наглядно отражает типовые кривые изменения поверхностного натяжения сыворотки крови в контрольной группе, после операций маммарно-аортокоронарного шунтирования (МАКШ) и пациента с ОИМ.

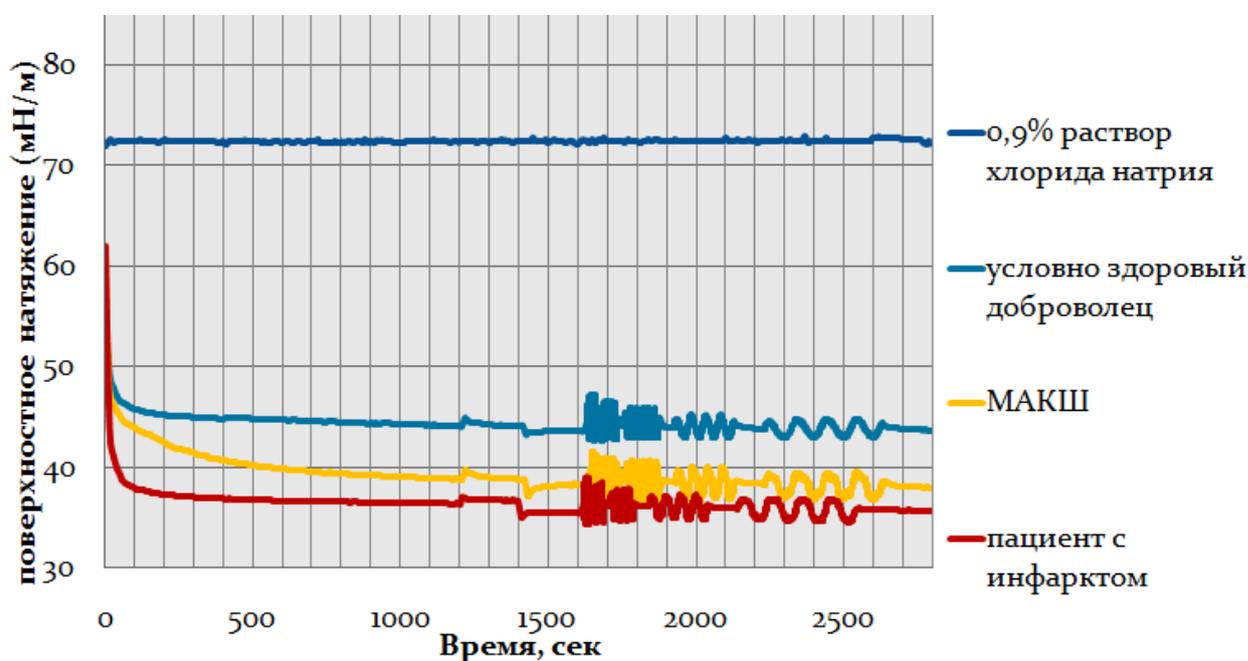


Рисунок 5. Типовые кривые изменения поверхностного натяжения воды и сыворотки крови

Информативность тензиометрических показателей для ранней диагностики повреждения миокарда иллюстрируют следующий клинический пример.

Клинический пример: больной Г., 60 лет, поступил в отделение кардио- и рентгеноваскулярной хирургии ДОКТМО 14.07.2018 с диагнозом "ИБС: стенокардия напряжения - функциональный класс III. ОИМ без подъема сегмента ST". В течение последних 9 часов отмечал давящую боль за грудиной при

небольшой физической нагрузке, одышку. Со слов больного неоднократный прием нитроглицерина давал временное купирование болевого синдрома. По данным ЭКГ от 14.07.18 (запись на фоне болевого синдрома за грудиной): синусовый ритм с ЧСС 110 в мин, блокада ЛНПГ, депрессия сегмента ST в отведениях V₂-V₆ до 1 мм. 14.07.2018 сыворотка крови больного Г. была исследована с помощью компьютерного тензиометра PAT-2 (SINTERFACE Technologies, ФРГ), было проанализировано динамическое (γ_{100c}) и равновесное ($\gamma_{\infty 2500c}$) поверхностное натяжение сыворотки крови пациента: $\gamma_{100 c}$ - 42,7 мН / м; $\gamma_{\infty 2500 c}$ - 37,0 мН / м. По полученным данным тензиометрии, подтверждено развитие у пациента неблагоприятного коронарного события. Дополнительно выполнено исследование концентрации тропонина I: 0,35 мг / мл (N менее 0,29 пг / мл) и КФК-МВ 93 Ед/л (N менее 25 Ед/л)

Пациенту была выполнена ЧТКА, обнаружено резкое снижение прохождения скорости контраста и стеноз огибающей ветви левой коронарной артерии (ОВ ЛКА). Выполнено стентирование ОВ ЛКА (1 стент без лекарственного покрытия). Назначена медикаментозная терапия в соответствии с современными клиническими протоколами. Через 1 месяц на контрольном врачебном осмотре у пациента вновь взяли пробу крови для повторного тензиометричного изучения сыворотки крови. Результат $\gamma_{100 c}$ - 48,4 мН / м; $\gamma_{\infty 2500 c}$ - 44,1 мН / м, что свидетельствует об уменьшении количества ПАВ в организме больного и стабилизации течения основного заболевания. Для подтверждения этого факта пациенту выполнено исследование концентрации тропонина I: 0,08 мг / мл (N менее 0,29 пг / мл) и КФК-МВ 21 Ед/л.

Таким образом, в результате проведенных исследований тензио- и реометрических свойств плазмы и сыворотки у пациентов с ИБС, клапанной патологией и острым инфарктом миокарда можно сделать следующие выводы:

1. Показатели динамического (γ_{100c}) и равновесного ($\gamma_{\infty c}$) поверхностного натяжения в плазме больных, отличаются от таковых в сыворотке из-за наличия фибриногена и других белков свертывающей системы крови. В плазме (в отличие

от сыворотки) не было выявлено статистически значимых изменений за весь период исследования (до операции, на 5-й минуте ИК, в 1-е и 7-е сутки послеоперационного периода). С нашей точки зрения, выявленный факт стабильности плазменных тензиометрических показателей свидетельствует о более высокой поверхностной буферности, т.е. способности плазмы восстанавливать исходную величину поверхностного натяжения.

2. Показатели модуля вязкоупругости $|E|$ и фазового угла (ϕ) при частотах 0,1 и 0,01 Гц претерпевают существенные изменения во время перевода больного на ИК. В результате острой гемодилюции в начале ИК происходит изменение качественных и количественных характеристик циркулирующей крови: увеличение количества осмотически активных веществ за счет маннитола и бикарбоната натрия, резкое снижение гематокрита и всех концентрационных показателей (общего белка, альбумина, гемоглобина). Подобного рода изменения реометрических показателей возможны только при формировании многокомпонентной фазы на границе жидкой среды (циркулирующая «кровь-ткань») с вовлечением низкомолекулярных ПАВ непосредственно на границе раздела фаз и коллоидных элементов в объёме.

3. Отсутствует статистически значимое влияние исследованных биохимических констант на тензио- и реометрические показатели. Однако во 2-й группе выявлена положительная прямая корреляционная связь средней силы между тензиометрическими показателями и мочевиной, что объясняли более высоким уровнем мочевины в этой группе больных.

4. При изучении тензио- и реометрических свойств растворов, используемых для первичного заполнения ИК установлено, что реологические параметры сыворотки крови здоровых людей практически полностью совпадают с параметрами 10% раствора альбумина.

5. Выявлено, что величина динамической вязкости ($b_{\text{вязк}}$) сыворотки больных достоверно ниже этого параметра у здоровых людей, что свидетельствует о более высокой скорости адсорбционных процессов на границе раздела фаз. Процедура перевода пациентов на искусственное кровообращение вызывает изменения

динамического, но не влияет на равновесное поверхностное натяжение сыворотки крови.

6. Установлено, что существует положительная корреляционная средняя силы связь между объемом инфузионной терапии в периоперационном периоде и модулем вязкоупругости $|E|$ при 0,1 и 0,01 Гц, мН/м. Однако, несмотря на ведение пациентов группы 1 в положительном водном балансе ($3,22 \pm 0,18$ мл/кг/мин $Me=3,1$ (1,05-4,03)) в течение 1-х суток после операции отмечается возврат анализируемых реометрических показателей к дооперационному уровню, что можно объяснить постепенным восстановлением физико-химических свойств крови.

7. При проверке первичной гипотезы о взаимосвязи между коагулологическими и тензиометрическими показателями четких корреляционных связей не обнаружено. Проведение ранговой корреляции Спирмена между показателями тензиометрии и коагулограммы выявило отрицательную корреляционную связь средней силы между равновесным поверхностным натяжением (γ_{∞}) и АВС ($p=0,35$) только в группе 1 пациентов в 1-е сутки после операции.

8. В группе 3 снижение показателей динамического и равновесного поверхностного натяжения статистически значимо ниже, чем в сравниваемых группах, что свидетельствует в пользу увеличения количества ПАВ при развитии ОИМ и может быть использовано как ранний прогностический признак неблагоприятного исхода после операций на сердце в условиях ИК.

ГЛАВА 4

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются наиболее распространенной причиной смерти во всем мире. Частота возникновения новых случаев ССЗ за период с 1990 г. по 2013 г. увеличилась на 40% (Montalescot G, Sechtem U, 2013). В структуре ССЗ на первое место выходит ИБС. Лидирующую позицию среди причин смертности от ССЗ занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС), которая в 2011 г. в структуре смертности от ССЗ составила 52,8% работоспособного населения, несмотря на внедрение в клиническую практику новых высокоэффективных методов диагностики и лечения ИБС (Белоусов Д.Ю. и соавт., 2003; Котов С.В. и соавт., 2000; Young L.H. et al., 2009; Ощепкова Е.В. 2013). Наряду с такими факторами патогенеза ИБС, как коронарный атеросклероз, изменения кардиогемодинамики, дисбаланс в системе гемокоагуляции, тяжесть заболевания может определяться реологическими нарушениями крови (Фирсов Н. Н. и соавт., 2004; Шабанов В.А., 1998; Kesmarky G., 1998; Sund M. et al., 1998; Tozzi-Ciancarelli M.G., 1993).

Реологические свойства крови тесно связаны с физико-химическими свойствами крови в микрососудах и определяются не только характером ее течения (поточными свойствами), но и силами, управляющими переносом воды и веществ через эндотелий капилляров. Ухудшение реологических свойств крови при патологии сопровождается существенными сдвигами водного баланса организма, снижением транспортных возможностей крови, развитием тканевой гипоксии, что негативно сказывается на прогнозе основного заболевания. Оптимизация текучести крови при воздействии на организм экстремальных условий служит адаптивной реакцией, увеличивающей резервные возможности системы кровообращения в целом (Галенок В.А., 1987; Chien S., 1997).

При прогрессировании приобретенной клапанной патологии сердца и ИБС ведущие место в механизмах патогенеза занимает развитие ХСН - как крайней степени декомпенсации работы сердца. В настоящее время актуальность проблемы ХСН для здравоохранения обусловлена распространенностью патологии и значительными экономическими затратами, обусловленными тяжелым прогрессирующим течением заболевания, многократными госпитализациями, ранней инвалидизацией, дорогостоящим кардиохирургическим и продолжительным медикаментозным лечением, комплексной программной реабилитации и высоким уровнем смертности. Одним из основных стратегических направлений эффективного лечения больных с ССЗ, улучшения качества их жизни, снижения смертности и увеличение продолжительности жизни пациентов является разработка методов ранней (доклинической) диагностики ХСН (Гуревич М.А., 2008; Бабанская Е.Б., 2012; Нестеров В.С., 2018). Одним из возможных вариантов подхода к решению этой проблемы является изучение тензио- и реометрических свойств компонентов крови (плазмы и сыворотки).

В последние годы отмечается рост интереса к исследованиям межфазных (адсорбционных и реологических) характеристик сыворотки и плазмы крови при различных патологиях. В работах по тензио- и реометрии (Tornberg E., 1978; Miller R., 1994; Казаков В.Н., 1999; Бондарь Г.В., 2002) имеются данные о том, что в биологических жидкостях человека определяются поверхностно-активные вещества, которые способны адсорбироваться на жидких границах раздела фаз, понижая поверхностное и межфазное натяжение, ускоряя или замедляя процессы переноса вещества и энергии через биологические мембраны. Известно, что кровь содержит ряд высоко-, средне- и низкомолекулярных поверхностно-активных веществ (ПАВ) белковой и липидной природы, концентрации которых значительно меняются при различных патологиях (Machida T., 2010; Giambianco N., 2011). Так патогенез заболеваний сердечно-сосудистой системы обусловлен нарушением белкового, липидного и электролитного метаболизма с появлением в биологических жидкостях различных ПАВ и поверхностно-инактивных веществ

(ПНВ), которые могут воздействовать на уровень поверхностного натяжения (ПН) сыворотки и плазмы крови. Увеличение содержания ПАВ повышает текучесть крови, степень изменений которой оценивают, изучая поверхностное натяжение как цельной крови, так и ее компонентов (сыворотки и плазмы). Взаимосвязь между реологическими свойствами крови и поверхностным натяжением прослеживается по формуле числа капиллярности, которое отражает соотношение между вязким трением и поверхностным натяжением (Langbein D., 2002; Donnez P., 2007)

В отличие от цельной крови, плазму крови длительное время считали ньютоновской жидкостью, однако недавно было обнаружено, что плазма обладает вязкоупругостью – типичным свойством неньютоновской жидкости (Chabanel, 1994; Hansson, 2000; Kesmarky G., 2008; Atici 2013). Полагают, что это качество обусловлено наличием крупномолекулярного белка фибриногена (молекулярная масса около 350 000 Да) и белковых свертывающих факторов крови. Сохраняются ли вязкоупругие свойства в сыворотке крови после образования фибринового сгустка и как меняются показатели дилатационной реологии при гемодилюции на фоне проводимой инфузионной терапии – открытые вопросы, на которые пока нет однозначных ответов.

На сегодняшний день нет данных о характере изменений тензио- и реометрических свойств плазмы и сыворотки крови у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в том числе, оперированных в условиях искусственного кровообращения (ИК). Для пациентов с данной патологией характерно активное ятрогенное вмешательство в систему гемостаза с целью тромбопрофилактики (назначение антиагрегантов и антикоагулянтов прямого и непрямого действия, инфузионной терапии), последствия которого для гемореологии пациента в литературе освещены недостаточно.

При операциях на сердце и магистральных сосудах в условиях ИК происходят патофизиологические изменения обусловленные массивной операционной травмой и физиологией ИК: нарушениями ауторегуляции микроциркуляторного русла, снижением микрососудистой перфузии, выраженной

гетерогенностью индекса перфузии, артериовенозным шунтированием, гемодилюцией, интраоперационными изменениями температуры, использованием высоких дозировок адреномиметических препаратов. Применение гепарина, контакт крови с неэндотелизированной поверхностью, гипотермия и другие факторы вызывают изменения в гемореологических характеристиках крови и вовлекаются в коагуляционно-воспалительный каскад (Дементьева И.И., 1999; Krishnan A., 2005; Kazakov V.N., 2009). По мнению Е.В. Ройтмана (2003), нарушения реологических свойств крови в послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов являются самостоятельным фактором патогенеза критических состояний и опережают развитие гемокоагуляционных и микроциркуляторных расстройств на 1-2 часа, а органных дисфункций – на 3-4 часа.

Цель исследования: повышение эффективности диагностики дополнительных факторов риска неблагоприятного исхода после операций на сердце в условиях ИК в результате анализа изменения тензио- и реометрических показателей плазмы и сыворотки крови.

Исследование тензио- и реометрических показателей сыворотки и плазмы крови проведено у 100 пациентов находившихся на лечении в отделении кардио- и рентгенэндоваскулярной хирургии ДОКТМО с 2017 г. по 2020 г. Все пациенты были разделены на 3 группы: группа 1 - 40 пациентов с ишемической болезнью сердца, которым были выполнены операции по реваскуляризации миокарда, группа 2- 30 пациентов с приобретенной патологией клапанного аппарата сердца, группа 3 - 30 пациентов с ОКС, которым была выполнена ЧТКА с последующим стентированием инфаркт зависимой артерии. Пациентам групп 1 и 2 операции на сердце выполнялись в условиях ИК. Группа пациентов с ОИМ была включена в исследование в качестве клинической модели неблагоприятного течения послеоперационного периода после маммаро- и аортокоронарного шунтирования с целью уточнения целесообразности изучения тензио- и реометрических свойств крови у больных с ИБС и оценки диагностических и прогностических возможностей этого метода при остром ухудшении коронарного кровообращения.

Группу контроля составили 17 не имеющих хронических заболеваний и активных жалоб человек в возрасте от 50 до 75 лет (средний возраст $61 \pm 1,0$ год). Возраст доноров контрольной группы статистически значимо не отличается от возраста пациентов в исследуемых группах.

При сравнительном анализе тензиометрических характеристик сыворотки крови здоровых и пациентов, у последних (во всех трех группах) выявлено снижение динамического и равновесного поверхностного натяжения, по сравнению с контрольной группой. Разница в показателях составила 6-7 мН/м ($p < 0,001$), что свидетельствует о существенном приросте ПАВ в сыворотке крови у пациентов. Известно, что при патологии сердечно-сосудистой системы у людей старших возрастных групп повышается секреция аргинин-вазопрессина, что, в свою очередь, сопровождается ослаблением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и гидроосмотическим эффектом (Казаков В.Н., 1999).

Снижение поверхностного натяжения как динамического, так и равновесного у больных, по сравнению со здоровыми, может рассматриваться как приспособительная адаптационная реакция организма в ответ на развитие ХСН. Известно, что увеличение количества ПАВ (сурфактантов) приводит к уменьшению трения на границе раздела фаз (в данном случае - сыворотка/эндотелий), что снижает потери энергии на трение между жидкими фазами и может положительно влиять на уменьшение гидродинамического сопротивления в системе микроциркуляции при прогрессировании ХСН (получен патент Украины на полезную модель №141910 от 27.04.2020, Бюл.№8).

Рабочая гипотеза: изменения тензио- и реометрических показателей плазмы и сыворотки крови взаимосвязаны с активацией системы гемостаза и обуславливают развитие ишемических осложнений после операций на сердце в условиях ИК. Характер изменения показателей поверхностного натяжения и дилатационной вязкоупругости отражают тяжесть состояния пациентов в периоперационном периоде и могут использоваться для прогнозирования течения болезни.

Исходно тяжесть сердечной недостаточности оценивали по шкале NYHA, согласно которой у всех больных она соответствовала 3 степени. Оценку риска неблагоприятного исхода оперативного лечения, как с искусственным кровообращением, так и без него проводили с помощью шкалы оперативных вмешательств EuroScoreII. Статистически значимых межгрупповых отличий по этому показателю не было получено. Установлено, что в большей степени перспектива благоприятного исхода определялась наличием/отсутствием множественной органной дисфункции в раннем послеоперационном периоде. Так, в группе 2 показатели шкалы SOFA в 1-е сутки после операции были статистически значимо ($p=0,04$) выше ($3,9\pm 2,3$ балла), чем в группе 1 ($2,9\pm 2,0$ балла). При проведении в группе 2 рангового корреляционного анализа Спирмена между показателями шкалы SOFA и изменениями динамического поверхностного натяжения (γ_{100c}) сыворотки в этот период получена положительная ранговая корреляционная связь умеренной силы ($p=0,418$), что свидетельствует о влиянии степени выраженности органной дисфункции на тензиометрические свойства крови. Из биохимических маркеров, отражающих степень органной дисфункции и влияющих на физико-механические свойства сыворотки крови, наиболее хорошо изучены мочевины и креатинин. Результаты исследования воздействия различных концентраций азотистых шлаков на поверхностное натяжение сыворотки у пациентов с острым и хроническим повреждением почек были представлены в работах В.Н. Казакова (1995; 1997), О.В. Синяченко, (1997; 2006), Б.Б.Прокопенко (2006). Однако по данным нашей работы, однозначно утверждать, что снижение показателей поверхностного натяжения обусловлено только влиянием мочевины нельзя. Так, в группе 2 у отдельных пациентов отмечено повышение количества баллов по шкале SOFA до 11, что свидетельствует о развитии дисфункции/недостаточности не только почечной, но и других органов и систем. Проведение ранговой корреляции Спирмена позволило выявить следующую зависимость между показателями шкалы SOFA и равновесного поверхностного натяжения: при количестве баллов от 0 до 6 - значения поверхностного натяжения $\gamma_{\infty c}$ находится в пределах $44,4\pm 0,3$ (Me 44,5 (42,7-47,7)), а от 7 до 10 – не

превышали $42,5 \pm 0,4$ (Me 43,0 (40,6-43,2)), что соответствует положительной ранговой корреляционной связи слабой силы ($p=0,34$), то есть, чем выше балл по шкале SOFA, тем больше ПАВ циркулирует в крови.

Развитие органной дисфункции тесно связано с синдромом системной воспалительной реакции индивидуума. Выраженность системного воспалительного ответа на операционную травму и ИК оценивали по лейкоцитарному индексу интоксикации (ЛИИ), рассчитанному по формуле В. К. Островского (1983). При анализе данных ЛИИ, обращает на себя внимание исходно более высокий уровень показателя ЛИИ в дооперационном периоде в обеих группах ($1,8 \pm 0,7$ и $2,1 \pm 0,9$ соответственно), по сравнению с референсными значениями. В 1-е сутки после операции было обнаружено, что степень выраженности воспалительного ответа у пациентов достоверно выше в группе 2 ($7,2 \pm 4,0$), по сравнению с группой 1 ($5,3 \pm 2,3$) ($p=0,02$). Однако корреляционной связи между ЛИИ и показателями по шкале SOFA найдено не было, возможно из-за недостаточной величины выборки. К 7-м суткам после операции наблюдается регрессия синдрома системного воспалительного ответа и соответственно снижается уровень эндогенной интоксикации: группа 1 ($2,1 \pm 0,7$), группа 2 ($3,1 \pm 2,9$). Корреляционных связей между ЛИИ и изучаемыми тензио- и реометрическими показателями плазмы и сыворотки крови не выявлено.

Следующей задачей исследования было сравнение тензио- и реометрических свойств плазмы и сыворотки. В результате проведенного исследования было установлено, что показатели динамического ($\gamma_{100с}$) и равновесного (γ_{∞}) поверхностного натяжения в плазме больных, статистически значимо ($p < 0,001$) отличаются от таковых в сыворотке предположительно из-за наличия фибриногена и других белков свертывающей системы крови (Рисунок 6).

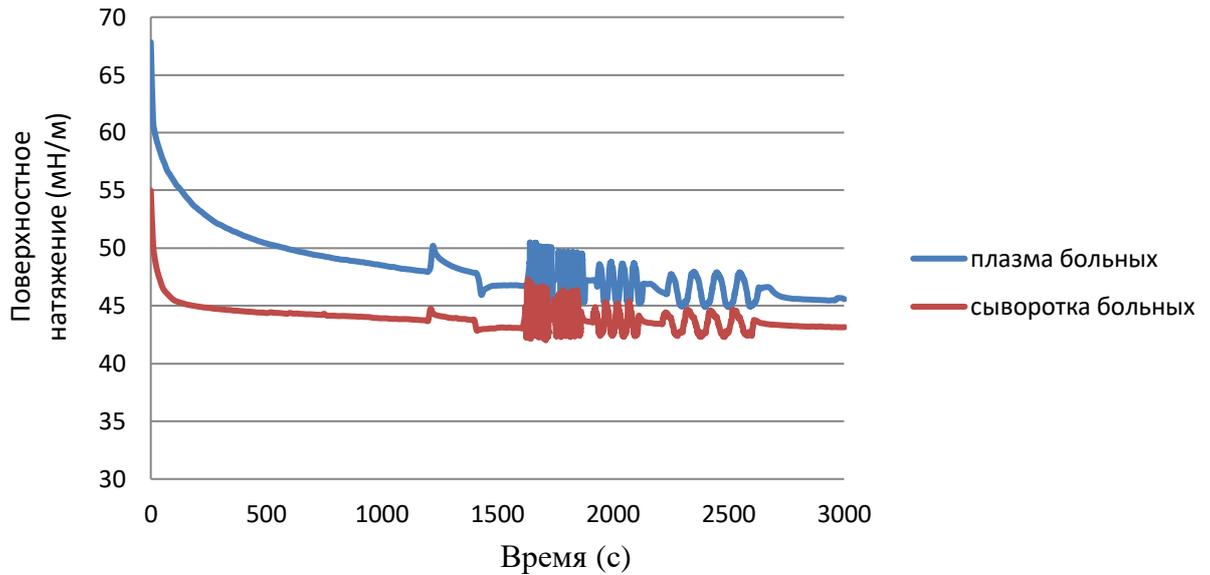


Рисунок 6. Тензиограммы плазмы и сыворотки больных изучаемых групп до операции

Отсутствие изменений тензио- и реометрических показателей плазмы крови в динамике исследования, по сравнению с сывороткой, свидетельствует о более высокой поверхностной буферности плазмы, то есть способности восстанавливать исходную величину поверхностного натяжения при воздействии возмущающих факторов. Впервые установлено, что сыворотка крови является средой, в которой процессы адсорбции и десорбции на ее поверхности протекают быстрее, чем в плазме. Это свойство делает сыворотку крови более предпочтительным объектом для изучения поверхностного натяжения и реологии, чем плазма.

При операциях с ИК происходит активное вмешательство в водные сектора организма с использованием за короткий промежуток времени большого объема кристаллоидных и коллоидных растворов (750–1500 мл на первых минутах от начала ИК). Мы согласны с мнением В.Мets (2000), А. Kratochvil (2001), что в процессе ИК необходимо уделять внимание показателям ПН и модуля вязкоупругости, отражающих перераспределение низко- средне- и крупномолекулярных соединений в крови. На любой границе раздела жидкого компартмента крови и более плотных структур (эндотелий сосудов, форменные элементы крови, покрытие контура ИК, мембранный оксигенатор) формируются

зоны потенциальной энергии, большей, чем внутри объема. Физический смысл поверхностного натяжения заключается в том, что клетка, находящаяся в жидкой фазе и усваивающая газовую смесь, стремится уменьшить избыток своей потенциальной внутренней энергии на границе жидкой и твердой фаз, чтобы перейти к устойчивому и стабильному состоянию, необходимому для начала деления.

В первые сутки послеоперационного периода сохраняется тенденция к созданию положительного водного баланса, соответственно происходит гипергидратация тканей и увеличение содержания ионов натрия, калия и хлора. Водно-электролитный дисбаланс между секторами проявляется изменением вязкости гидратной пленки, что гипотетически может изменять поверхностное натяжение сыворотки крови. Не следует также забывать о том, что в процессе активации системного воспалительного ответа происходит выброс вазоактивных пептидов (вазопрессин, серотонин, ацетилхолин, катехоламины, простагландин, тромбоксан, гистамин) и других биологически активных веществ (преальбумин, альбумин, трансферин, гаптоглобин, С3 и С4 компоненты комплемента, макроглобулин, фибронектин и др.) (Jaccard С., 1997; Белоцкий С.М., 2006). Все вышеперечисленные вещества являются сурфактантами и влияют на дисперсионные системы на границе раздела жидких фаз, что способно ускорять или замедлять процессы переноса вещества и энергии через клеточные мембраны. Для понимания процессов диффузии во время ИК также были изучены растворы для первичного заполнения контура ИК (гелофузин, 10% альбумин, 15% маннитол, 6% волювена). Выявлена выраженная зависимость динамического поверхностного натяжения ($\gamma_{100с}$) от размера (и молекулярной массы) изучаемых веществ: чем выше молекулярная масса исследуемого компонента, тем меньше $\gamma_{100с}$ вследствие диффузионного контроля процесса. Дальнейшее изучение роли ПАВ для оценки взаимодействия с компонентами лекарственного препарата (образование водородных связей, соединения-включения, ван-дер-ваальсовы силы, ковалентные связи (свободнорадикальные взаимодействия, реакции, связанные с переносом элементарных частиц)) представляется перспективным.

Независимо от природы связи, в подавляющем большинстве случаев конечным результатом в системе «лекарственное вещество - ПАВ» являются реакции комплексообразования и адсорбции. ПАВ оказывают прямое воздействие на биологические мембраны, изменяя транспорт лекарственного вещества через мембрану. Общий эффект от включения ПАВ в перераспределение лекарственных веществ является достаточно сложным и трудно прогнозируемым (Corrigan O. I., 2007; Raina S.A., 2015). Предположительно происходит изменение скорости и эффективности транспорта лекарственного препарата, через границу раздела фаз, что влечет за собой не только перераспределение вещества, но и изменение зарядов на поверхности клеток.

Во время операции на сердце в начале ИК происходит резкое снижение гематокрита в результате острой гемодилюции. Известно, что гемодилюция увеличивает периферический кровоток, но в то же время снижает кислородную емкость крови (Зильбер А.П., 1999; Goodnough L.T., 1999; Shander A., 1999). Эти два фактора определяют, наряду со скоростью перфузии, доставку кислорода к тканям. В исследуемых группах больных, во время проведения ИК, отмечалось снижение гематокрита до 26 %, что соответствует безопасному уровню доставки кислорода (Лисандер Б., 1999; Константинов Б.А., 2000). При таком резком падении гематокрита (в 1,6 раза ниже исходного) не было выявлено корреляционных связей с тензиометрическими характеристиками сыворотки крови. Однако такое поведение крови отличалось от ожидаемого: при снижении гематокрита должна изменяться механика сигнала на эндотелиальные клетки потоком крови, так как увеличивается объем жидкой части. Определяемое кровотоком сдвиговое напряжение представляет собой биомеханическую силу, связанную с геометрией сосуда и вязкостью жидкости (Nerem R.M., 1974; Левтов В.А., 1982; Axel R. P., 2015). Поток крови с низким гематокритом теоретически должен быть менее вязким, а значит должен изменять реакцию эндотелия сосудов на кровоток. Отсутствие ожидаемых отклонений со стороны динамического и равновесного поверхностного натяжения при гемодилюции свидетельствует о том, что тензиометрические показатели принадлежат к разряду жестких

гомеостатических величин. Возможно, для изменения показателей поверхностного натяжения требуется больший промежуток времени. Так, установлено, что у пациентов с длительно существующей анемией до операции (эритроциты $< 3,5$ Г/л, гемоглобин < 100 г/л, гематокрит $< 32\%$), исходные показатели равновесного поверхностного натяжения были статистически значимо ($p < 0,05$) выше, чем у пациентов с нормальным или повышенным содержанием эритроцитов и гемоглобина ($\gamma_{\infty} = 42,2 \pm 0,8$ мН/м vs $\gamma_{\infty} = 38,3 \pm 0,5$ мН/м).

В отличие от тензиометрических показателей, реометрические характеристики сыворотки крови претерпевали выраженные изменения: массивная инфузионная терапия в первые минуты от начала ИК приводила к резкому снижению модулей вязкоупругости и фазовых углов при частотах 0,1 и 0,01 Гц, которые ответственны за диффузионный массоперенос. Колебания модуля вязкоупругости и фазового угла являются отражением процесса качественного изменения диффузии на границе «кровь-эндотелий», закономерности которого описываются в теориях о диффузионной релаксации и сохранении энергии (Fainerman V.B., 1995; Noskov B.A., 1998; Joos P., 1999).

Наряду с изучением тензиометрических свойств различных инфузионных сред, была исследована динамика изменения дилатационной вязкости для растворов первичного заполнения контура ИК. Поведение растворов выражается в отрицательных значениях $b_{упр}$ для гелофузина и маннитола, и положительном – для альбумина (Kalischewski K., 1979; Dussaud A., 1994; Nicholas J.T., 1995). Особенности физико-химических свойств растворов белков (в частности, альбумина), вероятно, связаны с их сложной пространственной структурой, способствующей росту дилатационной вязкости с ростом частоты возмущения (Lucassen J., 1972; Zholob S.A., 2011; Zhili Wan, 2016). Данные по исследованию вязкоупругих свойств растворов многоатомных спиртов и модифицированного желатина в литературе отсутствуют и были выполнены впервые.

В период исследования сыворотки крови на 5-й минуте от начала ИК выявлено снижение модулей вязкоупругости $|E|$ 0,1 Гц в 2 раза и $|E|$ 0,01 Гц в 1,7 раза. Наибольшие изменения фазового угла отмечаются при частоте 0,01 Гц:

снижение достигает 67% от исходной величины. В первые сутки после операции анализируемые реометрические показатели сыворотки крови имеют четкую тенденцию к исходному дооперационному уровню, что можно объяснить постепенным восстановлением качественного состава крови.

Таким образом, в результате ИК происходит изменение качественных и количественных физико-химических характеристик циркулирующей крови с отклонением от индивидуальных констант гомеостаза. При создании избыточной массивной гидратации за короткий промежуток времени (инфузия жидкости порядка 30% от ОЦК за 5 минут) была выявлена комбинация увеличения поверхностной упругости с практически неизменной поверхностной вязкостью.

В 1-е сутки послеоперационного периода положительный гидробаланс сохранялся в обеих группах: группа 1 - $+3113,9 \pm 1054,3$ мл ($Me=2940,0$ (1620,0-6400,0)); группа 2 - $+1806,5 \pm 1094,6$ мл ($Me=1570,0$ (170,0-4340,0)). Однако, несмотря на это, в течение 1-х суток выявлено возвращение модуля вязкоупругости $|E|$ при (0,1 и 0,01 Гц) мН/м в обеих группах к исходному дооперационному уровню, что указывает на многофакторность причин влияющих на реометрические показатели крови. Динамическое и равновесное поверхностное натяжение соответствовало исходным дооперационным значениям. То есть, присутствие в кровеносном русле пациентов изотонических кристаллоидных и коллоидных растворов не влияет на формирование поверхностного и приповерхностного слоя сурфактантов. Возможно, это связано с коротким пребыванием кристаллоидных растворов и недостаточной концентрацией коллоидных растворов в объеме циркулирующей крови для изменения тензиометрических показателей.

В отличие от больных группы 1 (пациенты с ИБС без ОКС), у пациентов группы 3 (ОИМ) при проведении исследования тензиометрических показателей выявлено статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение как динамического, так и равновесного поверхностного натяжения при отсутствии инфузионной нагрузки. Вероятнее всего, механизм этого снижения обусловлен тем, что в первые часы ($6,1 \pm 1,3$ ч $Me=6,2$ (2,3-9,4)) от момента развития ОКС происходит

дополнительный выброс БАВ, часть которых является низкомолекулярными продуктами деструкции кардиомиоцитов (Васильев Е.В., 2004; Эделев Н.С., 2017;) и обладает свойствами ПАВ. При изучении реометрических показателей группы 3 выявлено статистически значимое изменение модуля вязкоупругости $|E|$ при (0.1 Гц), по сравнению, с группой 1 до операции ($p < 0,05$), что позволило считать показатели поверхностного натяжения и дилатационной вязкоупругости пригодными для ранней диагностики ОКС.

Увеличение количества сурфактантов у пациентов с ИБС, осложненной ХСН, по-видимому является приспособительной реакцией организма в ответ на стрессовую ситуацию. Согласно концепции стресса Ганса Селье (1936) и теории функциональных систем П.К. Анохина (1971) данное реологическое поведение плазмы и сыворотки кровиможет быть ответом на стрессовый фактор, поскольку механизм, участвующий в регуляции микроциркуляции в целом и в частности коронарной, представляет собой сложный процесс, включающий несколько факторов: метаболическую, миогенную и нейрогуморальную регуляцию и эндотелиальные реакции. В условиях контакта с неэндотелизированной поверхностью контура ИК реализуется синдром системного воспалительного ответа (ССВО): происходит активация клеток эндотелия, моноцитов и лейкоцитов, выброс множества БАВ. Это не только изменяет поверхностное натяжение и реологию крови но и приводит к массивной экспрессии тканевого фактора на всем протяжении внутрисосудистого пространства. Первоначально изменения реометрических параметров сыворотки крови в период ИК в обеих группах расценивалось только, как результат острой гемодиллюции. Однако, обращал на себя внимание факт нормализации показателей модуля вязкоупругости в 1-е сутки после операции при сохраняющемся положительном гидробалансе. Учитывая аналогичные отклонения величины $|E|$ при (0,1 Гц) у больных с ОИМ (группа 3), которым инфузионная нагрузка не проводилась, можно сделать вывод о весомом вкладе медиаторов ССВО в изменение реометрических свойств крови.

Таким образом, проведенное исследование показало, что существует статистически значимые отличия в тензиометрических показателях сыворотки крови между здоровыми добровольцами и больными с ХСН, развившейся вследствие ИБС и/или приобретенной клапанной патологии сердца (патент Украины на полезную модель №141910 от 27.04.2020, Бюл. №8; Положительное решение о выдаче патента на изобретение РФ № 2020114334/14 (023948) от 21.04.20). Отличия по тензиометрическим показателям у пациентов с ОИМ и без острой коронарной патологии указывают на возможность использования их с целью ранней диагностики коронарного события. Первичная рабочая гипотеза о взаимосвязи тензио- и реометрических показателей с коагулограммой в результате проведения корреляционного анализа не получила своего подтверждения.

ВЫВОДЫ

1. Тензиометрические характеристики сыворотки крови здоровых добровольцев и пациентов с хронической сердечной недостаточностью отличаются по показателям динамического и равновесного поверхностного натяжения. Разница в показателях составляет 6-7 мН/м, что свидетельствует о существенном приросте поверхностно-активных веществ в сыворотке крови при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Реометрические показатели сыворотки крови между контрольной группой и пациентами статистически значимых отличий не имеют. В изменении тензиометрических показателей важным является сам факт наличия хронической сердечной недостаточности, а не непосредственная причина ее возникновения.

2. Сравнительный анализ тензио- и реометрических показателей плазмы и сыворотки крови больных показал, что плазма на различных этапах исследования, в отличие от сыворотки, характеризуется высокой стабильностью показателей поверхностного натяжения и дилатационных вязкоупругих свойств крови из-за наличия в ней белков свертывающей системы крови. По этой причине для изучения характера изменений тензио- и реометрических свойств крови у больных предпочтительным объектом исследования является сыворотка.

3. Тяжесть состояния пациентов 1 и 2 групп по шкале SOFA коррелируют с равновесным поверхностным натяжением. Чем выше балл по шкале SOFA, тем ниже поверхностное натяжение. При количестве баллов от 0 до 6 - значения равновесного поверхностного натяжения γ_{∞} находится в пределах $44,4 \pm 0,3$ мН/м, а от 7 до 10 - не превышали $42,5 \pm 0,4$ мН/м, то есть, чем выше балл по шкале SOFA, тем больше поверхностно-активных веществ циркулирует в крови.

4. Растворы, используемые для первичного заполнения контура искусственного кровообращения, имеют различные тензио- и реометрические свойства: γ_{100c} волювен > маннитол > гелофузин > альбумин; γ_{∞} волювен > гелофузин >

маннитол > альбумин; $|E|$ (0.1 Гц) маннитол > альбумин > гелофузин > волювен; $|E|$ (0.01 Гц) маннитол > альбумин > гелофузин > волювен; φ (0.1Гц) альбумин > гелофузин > маннитол > волювен; φ (0.01Гц) альбумин > гелофузин > волювен > маннитол. Раствор 5% бикарбоната натрия и 0,9% раствор хлорида натрия не обладают поверхностными свойствами, так как в их состав входят поверхностно-инактивные вещества. По своим тензио- и реометрическим характеристикам 10% раствор альбумина близок к сыворотке крови здоровых доноров.

5. На 5-й минуте от начала искусственного кровообращения (острая гемодилюция, контакт крови с неэндотелизированной поверхностью) существенные изменения претерпевают показатели модуля вязкоупругости $|E|$ и фазового угла (φ) на фоне неменяющихся тензиометрических параметров, несмотря на объемную высокоскоростную инфузию. Острая гемодилюция не вызывает изменения качественных свойств сурфактантов на границе раздела жидких фаз, но приводит к нарушению исходных процессов адсорбции/десорбции, что может быть основой (наряду с гипотермией) для изменения фармакокинетики лекарственных веществ во время искусственного кровообращения.

6. При проверке первичной гипотезы о взаимосвязи между коагулологическими и тензиометрическими показателями четких корреляционных связей не обнаружено. Проведение ранговой корреляции Спирмена между показателями тензиометрии и коагулограммы выявило отрицательную корреляционную связь умеренной силы между равновесным поверхностным натяжением (γ_{∞}) и активированным временем свертывания ($r = -0,35$) только в группе 1 в 1-е сутки после операции.

7. Увеличение в динамике количества поверхностно-активных веществ в сыворотке крови свидетельствует о развитии повреждения миокарда (острый коронарный синдром) и может быть использовано в диагностических целях у пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения. Изменения показателей поверхностного натяжения опережают аналогичные изменения со стороны биохимических и коагулологических показателей сыворотки

крови и могут использоваться как неспецифический ранний маркер диагностики неблагоприятного коронарного события.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для адекватной оценки гемореологических свойств целесообразно использовать комплексное обследование, включающее анализ коагулологических, вискозиметрических, агрегометрических, тензио- и реометрических данных. Нарушения реологических свойств крови являются самостоятельным фактором патогенеза критических состояний и опережают развитие гемокоагуляционных и микроциркуляторных расстройств на 1-2 часа.
2. Тензиометрические характеристики сыворотки крови здоровых добровольцев и пациентов с хронической сердечной недостаточностью отличаются по показателям динамического и равновесного поверхностного натяжения. Снижение показателей динамического и равновесного поверхностного натяжения до 44 мН/м и 39 мН/м соответственно, по сравнению со здоровыми добровольцами (50 мН/м; 45,5 мН/м), свидетельствует о существенном приросте поверхностно-активных веществ в сыворотке крови у пациентов. Это может быть использовано как неспецифический ранний маркер диагностики неблагоприятного коронарного события (патент Украины на полезную модель №141910 от 27.04.2020, Бюл.№8).
3. Выявленное во время проведения ИК в результате острой гемодилюции снижение показателей модуля вязкоупругости $|E|$ (10,1 мН/м; 7,4 мН/м) и фазового угла (φ) (15,7°; 18,2°) при частотах 0,1 и 0,01 Гц соответственно свидетельствует об изменении исходных процессов адсорбции/десорбции фармакокинетики лекарственных веществ, которые необходимо принимать во внимание в процессе анестезии и интенсивной терапии.
4. Снижение показателей динамического и равновесного поверхностного натяжения у пациентов с острым инфарктом миокарда до 40,0 мН/м и 37,4 мН/м соответственно, свидетельствует о значительном увеличении количества поверхностно-активных веществ и может быть использовано как ранний

прогностический признак неблагоприятного исхода после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения.

5. При количестве баллов по шкале SOFA от 0 до 6 - значения равновесного поверхностного натяжения ($\gamma_{\infty c}$) находится в пределах $44,4 \pm 0,3$; а от 7 до 10 - $42,5 \pm 0,4$. Следовательно, чем выше балл по шкале SOFA, тем больше поверхностно-активных веществ циркулирует в крови, что может быть использовано для прогнозирования выраженности органной дисфункции.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаркова, С. А. Возрастная динамика вязкости крови в зависимости от уровня эритроцитов, фибриногена и холестерина у лиц мужского и женского пола [Текст] / С. А. Агаркова, О. В. Филатова // Ломоносовские чтения на Алтае: сборник научных статей международной молодежной школы-семинара. – Барнаул, 2013. – С. 3–8.
2. Аляви, А. Л. Влияние ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела на структурно-функциональное состояние эритроцитов при остром коронарном синдроме [Текст] / А. Л. Аляви, Р. А. Рахимова, Б. А. Аляви // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. – № 5. – С. 46–52.
3. Бокерия, Л. А. Российские клинические рекомендации Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика [Текст] / Л. А. Бокерия, Д. М. Аронов // Кардиосоматика. – 2016. – Т. 7, № 3-4. – С. 5–71.
4. Василицына, А.В. Определение функциональной активности тромбоцитов при сепсисе с помощью модифицированной методики тромбоэластографии [Текст] / А.В. Василицына, В.С.Афончиков, В.А.Волчков // Анестезиология и реаниматология. – 2019. – № 3. – С.56–61.
5. Влияние кровопотери на степень тяжести полиорганной недостаточности у детей раннего возраста с врожденными пороками сердца, оперированных в условиях гипотермического искусственного кровообращения [Текст] / Н. П. Леонов [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2012. – № 5. – С. 71–74.
6. Влияние эфферентной терапии на вязкость крови у пациентов со стабильной стенокардией напряжения после коронарной ангиопластики и стентирования [Текст] / В. В. Тишко [и др.] // Вестник российской военно-медицинской академии.– 2014.– № 4 (48). – С. 7–11.

7. Головкин, А. С. Механизмы синдрома системного воспалительного ответа после операций с применением искусственного кровообращения [Текст]: дис....доктора мед. наук: 14.03.03: защищена 2014 г. / Головкин Алексей Сергеевич; Кемеровская государственная медицинская академия. – Кемерово, 2014. – 243 с.
8. Гринь, В. К. Поражение сосудов при ишемической болезни сердца [Текст] / В. К. Гринь, Т. В.Аникеева, О. В. Синяченко. – Донецк: Из-во ИНВХ, 2011. – 150 с.
9. Давыдкин, И. Л. Основы клинической гемостазиологии и гемореологии [Текст]: монография / под ред.: И. Л. Давыдкина, А. П. Момота, Н. И. Зозули, Е. В. Ройтмана. – Самара: ООО ИПК «Самарская Губерния», 2017.– 484 с.
10. Деменьтьева, И. И. Тромбозы в клинической практике [Текст] / И. И. Деменьтьева, М. А. Чарная, Ю. А. Морозова. – Москва: Гэотар-медиа, 2013. – 288 с.
11. Зайцев, С. Ю. Супрамолекулярные наноразмерные системы на границе раздела фаз: концепции и перспективы для бионанотехнологий [Текст] / С. Ю. Зайцев. – Москва: Ленанд, 2010.– 208 с.
12. Исследование роли отдельных реологических характеристик крови в изменении ее текучести и транспортного потенциала [Текст] / А. В.Муравьев [и др.] // Российский журнал биомеханики. – 2012. – Т. 16, № 3 (50). – С. 32–41.
13. Карсанов, А. М. Контроль над рисками тромбоэмболических осложнений в онкихирургии [Текст] / А. М. Карсанов, С. С. Маскин, В. Д. Слепушкин // Альманах института хирургии им. А.В.Вишневского. –2017. – № S1. – С.471-472.
14. Коваленко, Е. И. Изменение показателей фагоцитарного и гуморального иммунитета у больных со стенокардией напряжения функционального класса III при прогрессировании заболевания [Текст] / Е. И. Коваленко, Е. В. Ковш,

- Г. Н. Семенкова // Новости медико-биологических наук. – 2011. – Т. 3, № 1. – С. 45–51.
15. Корниенко, Е. А. Влияние чрескожного коронарного вмешательства на динамику интенсивности окислительного стресса и реологические свойства крови при лечении острого инфаркта миокарда у пациентов с сд 2 типа [Текст] / Е. А. Корниенко, О. Ш. Ойроткинова, Д. В. Иванов // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – № 6. – С. 19–28.
 16. Лисаченко, Г. В. Роль гиповолемии и гемореологических изменений в патогенезе нарушений системного кровообращения в постреанимационном периоде острого инфаркта миокарда [Текст] / Г. В. Лисаченко, А. В. Будаев, С. В. Банных // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – № 8 (2). – С. 68–76.
 17. Литвицкий, П. Ф. Патофизиология в 2-х томах [Текст] / П. Ф. Литвицкий. – Москва : ГЭОТАР-медиа, 2016. – Т. 2. – 792 с.
 18. Мазуров, А. В. Физиология и патология тромбоцитов [Текст] / А. В. Мазуров. – Москва : Литтера, 2011. – 480 с.
 19. Мальчевский, Ю. Е. Реологические свойства крови больных ишемической болезнью сердца при применении плазмафереза [Текст] / Ю. Е. Мальчевский, А. А. Рагимов, Э. В. Каспаров // Дневник Казанской медицинской школы. – 2018. – № 1 (XIX). – С. 70–74.
 20. Мизев, А. И. Влияние конвекции на формирование адсорбированной плёнки ПАВ при динамическом изменении площади поверхности раствора [Текст] / А. И. Мизев, Д. А. Брацун, А. И. Шмырова // Вычислительная механика сплошных сред. – 2016. – Т. 9, № 3. – С. 345–357.
 21. Муравьев, А. В. Гемореология (экспериментальные и клинические аспекты реологии крови) [Текст] / А. В. Муравьев, С. В. Чепоров. – Ярославль: Изд-во Ярославского государственного педагогического университета им. К. Д. Ушинского, 2009. – 178 с.

22. Муравьев, А. В. Влияние вязкости плазмы и гематокрита на деформацию эритроцитов [Текст] / А. В. Муравьев, Н. В. Кислов, И. А. Тихомирова // Российский журнал биомеханики.– 2013.– Т. 17, № 2 (60). – С.75–83.
23. Орлов, Ю. П. Реологические свойства крови и эндотелиальная дисфункция при моделировании ишемии/реперфузии [Текст] / Ю. П.Орлов // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2012. – № 2. – С. 59–61.
24. Осякова, А. О. Состояние микроциркуляторного русла и гемореологический статус в норме и при нарушениях коронарного кровообращения [Текст] / А. О. Осякова, И. А. Тихомирова // Ярославский педагогический вестник.– 2012.– Т. 3, № 2. – С. 103–107.
25. Проблема изучения процессов микроциркуляции и реологии крови в клинике внутренних болезней (обзор литературы) [Текст] / Н. С. Попельник [и др.] // Уральский медицинский журнал.– 2019.– № 8 (176). – С. 25–29.
26. Продолжительность искусственного кровообращения как предиктор ранних результатов после операций на сердце [Текст] // Ю. В. Белов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2015. – № 5. – С. 4–13.
27. Радивилко, А. С. Профилактика осложнений после операций с искусственным кровообращением [Текст] // А. С. Радивилко // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2016. – Т. 5, № 3. – С. 117–123.
28. Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2014[Текст] / StephanWindecker [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 2 (118). – С. 5–81.
29. Ройтман, Е. В. Гемореология при операциях на сердце и магистральных сосудах с применением искусственного кровообращения [Текст]: дис. ...доктора биол. наук: 14.00.29; защищена 2003 г. / Ройтман Евгений Витальевич; Гематологический научный центр РАМН. – Москва, 2003.– 213 с.

30. Роль клопидогрела в лечении пациентов с острым коронарным синдромом после появления более мощных ингибиторов рецепторов P2Y₁₂ [Текст] / С. Р. Гиляревский [и др.] // Клиницист. – 2011. – № 3. – С. 95–101.
31. Русанов, А. И. Межфазная тензиометрия [Текст] / А. И. Русанов, В. А. Прохоров. – Санкт-Петербург : Химия, 1994. – 398 с.
32. Сидельникова, В. И. Эндогенная интоксикация и воспаление: последовательность реакций и информативность маркеров (обзор) [Текст] / В. И. Сидельникова, А. Е. Черницкий, М. И. Рецкий // Сельскохозяйственная биология. – 2015. – Т. 50, № 2. – С. 152–161.
33. Сидорова, В. Ю. Особенности биоорганизации матрикса при культивировании стволовых клеток животных [Текст] / В. Ю. Сидорова // Известия Тимирязевской сельскохозяйственной академии. – 2018. – № 5. – С. 96–102.
34. Слепушкин, В.Д. Анестезиологические аспекты периоперационной безопасности пациентов [Текст] / В.Д. Слепушкин, А.К. Созиева, Р.З. Саламов // Успехи современной науки. – 2017. – № 7. – С. 154–160.
35. Сравнительный анализ функций легких по регуляции реологии у больных с различной патологией при критических состояниях [Текст] / А. М. Мурадов [и др.] // Здравохранение Таджикистана. – 2015. – № 4. – С. 42–51.
36. Терещенко, И. В. Показатели межфазной тензиометрии и реометрии сыворотки крови у больных хроническим обструктивным заболеванием легких [Текст] / И. В. Терещенко // Международный вестник медицины. – 2011. – Т. 4, № 3-4. – С. 56–57.
37. Тихомирова, И. А. Влияние терапии клопидогрелем на реологический статус пациента с ишемической болезнью сердца [Текст] / И. А. Тихомирова // Ярославский педагогический вестник. – 2012. – Т. 3, № 1. – С. 154–158.
38. Фаращук, Н. Ф. Структура воды в крови: клинические аспекты [Текст] / Н. Ф. Фаращук. – Смоленск: СГМА, 2007. – 252 с.
39. Функциональное состояние тромбоцитов и реологических свойств крови у больных хронической сердечной недостаточностью и кардиопульмональной

- патологией [Текст] / В. В. Евдокимов [и др.] // Терапия.– 2018.– № 7-8 (25-26).– С. 96–105.
40. Хилько, С. Л. Применение метода дилатационной реологии для исследования межфазных слоев на границе раздела жидкость-газ [Текст] / С. Л. Хилько // Научные работы ДонНТУ. Серия: Химия и химическая технология.– 2014.– № 2 (23). – С. 110–121.
41. Черняховская, Н. Е. Коррекция микроциркуляции в клинической практике [Текст] / Н. Е. Черняховская. – Москва : Бином, 2013. – 208 с.
42. Чернух, А. Н. Микроциркуляция [Текст] / А. Н. Чернух. – Москва: Медицина, 1984. – 432 с.
43. Шарапова, Н. В. Клиническая оценка упруго-вязких свойств крови [Текст] / Н. В. Шарапова, В. В. Устинов, Е. В. Виноградова // Научный альманах.– 2019. – № 7-1 (57). – С. 199–202.
44. Шиффман, Ф. Дж. Патопфизиология крови [Текст] / Ф. Дж. Шиффман. – Москва: Бином, 2019. – 432 с.
45. Щеголев, А. В. Анализ изменений в системе гемостаза при дилуции и кровопотере [Текст] / А.В. Щеголев, В.С. Афончиков, А.Н. Грицай // Анестезиология и реаниматология. – 2020. –№2. – С.55-59.
46. Эделев, Н. С. Анализ веществ низкой и средней молекулярной массы для дифференциальной диагностики смерти в результате острого мелкоочагового инфаркта миокарда и других форм патологии сердца [Текст] / Н. С. Эделев, Л. М. Обухова, И. С. Эделев // Судебно-медицинская экспертиза.– 2017.– № 2.– С. 7–10.
47. Aksenenko, E. V. Dynamic surface tension of mixed ethoxylated surfactant solutions [Text] / E. V. Aksenenko, V. B. Fainerman, J. T. Petkov // Colloids Surf. A. – 2010. – Vol. 365. – P. 210–214.
48. Aksenenko, E. V. Model-based computational approach to analyse interfacial problems [Text] / E. V. Aksenenko // Computational methods for complex liquid-fluid interfaces, progress in colloid and interface series / edit.: M. Taeibi-Rahni, M. Karbaschi, R. Miller. – BocaRaton: CRC Press; 2016. – Vol. 5. – P. 105–115.

49. Albumin adsorption at solid substrates: A quest for a unified approach [Text] / Z. Adamczyk [et al.] // *J. Colloid Interface Sci.* – 2018. – Vol. 514. – P. 769–790.
50. Alkuraishy, H. M. Vinpocetine and Pyritinol: A New Model for Blood Rheological Modulation in Cerebrovascular Disorders - A Randomized Controlled Clinical Stud [Text] / H. M. Alkuraishy, A. I. Al-Gareeb, A. K. Albuhadilly // *BioMed Research International.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 1–8.
51. An overlooked parameter in coronary slow flow phenomenon: whole blood viscosity [Text] / M. S. Cetin [et al.] // *Biomark. Med.* – 2015. – Vol. 9, N 12. – P. 1311–1321.
52. Andropoulos, D. B. Anesthesia for congenital heart disease [Text] / D. B. Andropoulos. – [3rd Edition]. – Cambridge, UK: Blackwell Futura, 2015. – 816 p.
53. Association between blood viscosity and cardiovascular risk factors in patients with arterial hypertension in a high altitude setting [Text] / E. D. Taco-Vasquez [et al.] // *Cureus.* – 2019. – Vol. 11, N 1. – P. 1–9.
54. Baskurt, O. K. Nitric oxide, erythrocytes and exercise [Text] / O. K. Baskurt, P. Ulker, H. J. Meiselman // *Clinical hemorheology and microcirculation.* – 2013. – Vol. 49, N 1-4. – P. 175–181.
55. Beyer, A. M. Regulation of the human coronary microcirculation [Text] / A. M. Beyer, D. D. Gutterman // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2012. – Vol. 52. – P. 814–821.
56. Blood rheology and platelet function in untreated early-stage essential hypertensives complicated with metabolic syndrome [Text] / H. Sugimori [et al.] // *International Journal of Hypertension.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 1–5.
57. Blood rheology and the low-density lipoprotein cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio in dyslipidaemic and normolipidaemic subjects [Text] / T. Machida [et al.] // *J. Int. Med. Res.* – 2010. – Vol. 38, N6. – P. 1975–1984.
58. Blood rheology as a mirror of endocrine and metabolic homeostasis in health and disease [Text] / J. F. Brun [et al.] // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2018. – Vol. 69. – P. 239–265.

59. Blood rheology: key parameters, impact on blood flow, role in sickle cell disease and effects of exercise [Text] / E. Nader, S. Skinner, M. Romana [et al.] // *Front Physiol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1–14.
60. Blood rheology in shear and uniaxial elongation [Text] / A. Kolbasov [et al.] // *Rheologica Acta.* – 2016. – Vol. 55, N 11-12. – P. 901–908.
61. Blood viscosity monitoring during cardiopulmonary bypass based on pressure-flow characteristics of a Newtonian fluid[Text] / S. Okahara [et al.] // *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 2331–2334.
62. Body fat and blood rheology: Evaluation of the association between different adiposity indices and blood viscosity [Text] / C. Tripolino [et al.] // *Clinical Hemorheology and Microcirculation.* – 2017. – Vol. 65, N 3. – P. 241–248.
63. Burton, H. E. Dynamic viscoelasticity and surface properties of porcine left anterior descending coronary arteries [Text] / H. E. Burton, J. M. Freij, D. M. Espino // *Cardiovascular Engineering and Technology.* – 2016. – Vol. 8, N 1. – P. 41–56.
64. Campbell, R. A. Adsorption of denaturated lysozyme at the air-water interface: structure and morphology [Text] / R. A. Campbell, A. Tummino, I. Varga // *Langmuir.* – 2018. – Vol. 34. – P. 5020–5029.
65. Chevalier, G. Earthing (Grounding) the Human Body Reduces Blood Viscosity—a Major Factor in Cardiovascular Disease [Text] / G. Chevalier, S.T. Sinatra, J. L. Oschman // *The journal of alternative and complementary medicine.* – 2013. – Vol. 19, N 2. – P. 102–110.
66. Chi, B. A. The effect of pulsatile versus nonpulsatile blood flow on viscoelasticity and red blood cell aggregation in extracorporeal circulation [Text] / B. A. Chi, J. K. Yang, G. K. Myoung // *Korean J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2016. – Vol. 49. – P. 145–150.
67. Cho, Y. I. Endothelial shear stress and blood viscosity in peripheral arterial disease [Text] / Y. I. Cho, D. J. Cho, R. S. Rosenson // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2014. – Vol. 16. – P. 404–411.

68. Comparison of hemorheological changes in patients after acute coronary events, intervention and ambulatory rehabilitation [Text] / A. Toth [et al.] // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. – 2016. – Vol. 64, N 4. – P. 565–574.
69. Computational Biorheology of Human Blood Flow in Health and Disease [Text] / D. A. Fedosov [et al.] // *Ann. Biomed. Eng.* – 2014. – Vol. 42, N 2. – P. 368–387.
70. Coronary collateral circulation in patients with chronic coronary total occlusion; its relationship with cardiac risk markers and SYNTAX score [Text] / A. Borekci [et al.] // *Perfusion*. – 2015. – Vol. 30. – P. 457–464.
71. Coronary vascular regulation, remodelling, and collateralization: mechanisms and clinical implications on behalf of the working group on coronary pathophysiology and microcirculation [Text] / R. P. Axel [et al.] // *European Heart Journal*. – 2015. – Vol. 36, Issue 45. – P. 3134–3146.
72. Crea, F. Coronary microvascular dysfunction: an update [Text] / F. Crea, P. G. Camici, C. N. BaireyMerz // *European Heart Journal*. – 2014. – Vol. 35. – P. 1101–1111.
73. Cryopreservation of red blood cells: Effect on rheologic properties and associated metabolic and nitric oxide related parameters [Text] / D. A. Bizjak [et al.] // *Cryobiology*. – 2018. – Vol. 84. – P. 59–68.
74. Determination of rheology and surface tension of airway surface liquid: a review of clinical relevance and measurement techniques [Text] / Z. Chen [et al.] // *Respir. Res.* – 2019. – Vol. 20, N 1. – P. 1–14.
75. Determining the surface dilational rheology of surfactant and protein films with a droplet waveform generator [Text] / J. Yang [et al.] // *Journal of Colloid and Interface Science*. – 2019. – Vol. 537. – P. 547–553.
76. Diz-Munoz, A. Use the force: membrane tension as an organizer of cell shape and motility [Text] / A. Diz-Munoz, D. A. Fletcher, O. D. Weiner // *Trends in Cell Biology*. – 2013. – Vol. 23, N 2. – P. 47–53.
77. Dreier, L. B. Saturation of Charge-Induced Water Alignment at Model Membrane Surfaces [Text] / L. B. Dreier, Y. Nagata, H. Lutz // *Science advances*. – 2018. – Vol. 4, N 3. – P. 1–8

78. Dunckera, D. J. Regulation of coronary blood flow in health and ischemic heart disease [Text] / D. J. Dunckera, A. Kollerb, D. Merkusa // Prog. Cardiovasc. Dis. – 2015. – Vol. 57, N 5. – P. 409–422.
79. Early postoperative bleeding is independently associated with increased surgical mortality in infant after cardiopulmonary bypass [Text] / M. Wolf [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2014. – Vol. 148, N 2. – P. 631–636.
80. Effect of diet on blood viscosity in healthy humans: a systematic review [Text] / N. B. Hamideh [et al.] // Electron Physician. – 2018. – Vol.10, N 3. – P. 6563–6570.
81. Effect of warfarin versus aspirin on blood viscosity in cardioembolic stroke with atrial fibrillation: a prospective clinical trial[Text] / C. H. Lee [et al.] // BMC Neurol. – 2019. – Vol. 19, N 1. – P. 1–9.
82. Ercan, M. Comparison of plasma viscosity as a marker of endothelial dysfunction with nitric oxide and asymmetric dimethylarginine in subjects with dyslipidemia [Text] / M. Ercan, S. Firtina, D. Konukoglu // Clinical hemorheology and microcirculation. – 2014. – Vol. 57, N 4. – P. 315–323.
83. Erythrocyte rheological properties but not whole blood and plasma viscosity are associated with severity of hypertension in older people[Text] / F. Guo-Xiang, Ji. Min, H. Li-Zhi [et al.] //Z. Gerontol. Geriatr. – 2017. – Vol. 50, N 3. – P. 233–238.
84. Exercise training in adverse cardiac remodeling [Text] / D. J. Duncker [et al.] // European Journal of Physiology. – 2014. – Vol. 466, N 6. – P. 1079–1091.
85. Exercise training plays cardioprotection through theoxidative stress reduction in obese rats submitted to myocardial infarction [Text] / V. A. Barbosa [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2012. – Vol. 157. – P. 422–424.
86. Fainerman, V. B. Adsorption of surfactants and proteins at the interface between their aqueous solution drop and air saturated by hexane vapour [Text] / V. B. Fainerman, E. V. Aksenenko, S. V. Lylyk // Colloids Surf. A. – 2017. – Vol. 521. – P. 211–220.
87. Fainerman, V. B. Dilational viscoelasticity of adsorption layers measured by drop and bubble profile analysis: reason for different results [Text] / V. B. Fainerman, V. I. Kovalchuk, E. V.Aksenenko // Langmuir. – 2016. – Vol. 32. – P. 5500–5509.

88. Fainerman, V. B. Interfacial tensiometry and dilational surface visco-elasticity of biological liquids in medicine [Text] / V. B. Fainerman, D. V. Trukhin, I. I. Zinkovych // *Advances in Colloid and Interface Science*. – 2018. – Vol. 255. – P. 34–46.
89. Fainerman, V. B. Particular behavior of surface tension at the interface between aqueous solution of surfactant and alkane [Text] / V. B. Fainerman, E. V. Aksenenko, A. V. Makievski // *Langmuir*. – 2019. – Vol. 35, N 47. – P. 15214–15220.
90. Fathi-Azarbayjani, A. Surface tension in human pathophysiology and its application as a medical diagnostic tool [Text] / A. Fathi-Azarbayjani, A. Jouyban // *BioImpacts*. – 2015. – Vol. 5, N 1. – P. 29–44.
91. Fibronectin conformation switch induced by coadsorption with human serum albumin [Text] / N. Giambanco [et al.] // *Langmuir*. – 2011. – Vol. 27, № 1. – P. 312–319.
92. Fibrinogen measurement in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: Analysis of repeatability and agreement of Clauss method within and between six different laboratories [Text] / C. Solomon [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2014. – Vol. 112. – P. 1–10.
93. Formation mechanism of human serum albumin monolayers on positively charged polimermicroparticles [Text] / M. Nattich-Rak [et al.] // *Colloids Surf. B*. – 2017. – Vol. 159. – P. 929–936.
94. Foty, R. A. Measurement of intercellular cohesion by tissue surface tensiometry [Text] / R. A. Foty. – New York : Springer, 2015. – 237 p.
95. Franchini, M. The use of viscoelastic haemostatic assays in non-cardiac surgical settings: a systematic review and meta-analysis [Text] / M. Franchini, C. Mengoli, M. Cruciani // *Blood Transfus.* – 2018. – Vol. 16, N 3. – P. 235–243.
96. Harlert, H. H. Theoretical and Clinical Hemorheology [Text] / H. H. Harlert. – Berlin ; Heidelberg : Springer-Verlag GmbH & Co. KG, 2012. – 427 p.

97. Harisa, G. I. Blood viscosity as a sensitive indicator for paclitaxel induced oxidative stress in human whole blood [Text] / G. I. Harisa // Saudi Pharmaceutical Journal. – 2015. – Vol. 23. – P. 48–54.
98. Hasan, M. Effect of membrane tension on transbilayer movement of lipids [Text] / M. Hasan, S. K.Saha, M. Yamazaki // The Journal of Chemical Physics. – 2018. – Vol. 148, N 24. – P. 245101–245107.
99. Hitsumoto, T. Factors affecting impairment of blood rheology in obese subjects [Text] / T. Hitsumoto // Journal of cardiology. – 2012. – Vol. 60, N 5. – P. 401–406.
100. How viscoelastic is human blood plasma? [Text] / S. Varchanis [et al.] // Soft Matter. – 2018. – Vol. 14, N 21. – P. 4238–4251.
101. Human serum albumin adsorption kinetics on silica: influence of protein solution stability [Text] / M. Wasilewska [et al.] // Langmuir. – 2019. –Vol. 35. – P. 2639–2648.
102. Impact of formulation Ph on physicochemical protein characteristics at the liquid-air interface [Text] / E. Koepf [et al.] // Int. J. Pharm. – 2018. –Vol. 541. – P. 234–245.
103. Impaired blood rheology is associated with endothelial dysfunction in patients with coronary risk factors [Text] / H. Yagi [et al.] // Clinical hemorheology and microcirculation. – 2016. – Vol. 62. – P. 139–150.
104. Increases in core temperature counterbalance effects of haemoconcentration on blood viscosity during prolonged exercise in the heat [Text] / M. J. Buono [et al.] // Exp. Physiol. – 2016. – Vol. 101. – P. 332–342.
105. Influence of acute reduction of blood viscosity on endothelial function [Text] / A. Gnasso [et al.] // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2019. – Vol. 72, N 3. – P. 239–245.
106. Influence of polyelectrolytes on dynamic surface properties of fibrinogen solutions [Text] / O. Yu. Milyaeva [et al.] //Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. – 2017. – Vol. 532. – P. 108–115.

107. Initial conformation of adsorbed proteins at an air-water interface [Text] / Y. F. Yano [et al.] // *The Journal of Physical Chemistry B.* – 2018. – Vol. 122, N 17. – P. 4662–4666.
108. Jen-Shih, Lee. *Microvascular mechanics: hemodynamics of systemic and pulmonary microcirculation* [Text] / Lee Jen-Shih. – New York :Springer -Verlag Inc., 2011. – 237 p.
109. Karal, M. A. Activation energy of tension-induced pore formation in lipid membranes [Text] / M.A. Karal, M.Yamazaki// *The journal of chemical physics.* – 2015. – Vol. 143, N 8. – P. 081103–081104.
110. Kazakov, V. N. Dilation rheology as medical diagnostics of human biological liquids [Text] / V. N. Kazakov, E. L. Barkalova, L. A. Levchenko // *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects.* – 2011. – Vol. 391, Issues 1–3. – P. 190–194.
111. Kazakov, V. N. *Dynamic surface tensiometry in medicine* [Text] / V. N. Kazakov, O. V. Sinyachenko, V. B. Fainerman. – Amsterdam : Elsevier, 2000. – 373 p.
112. Kazakov, V. N. *Interfacial Rheology of Biological Liquids: Application in Medical Diagnostics and Treatment Monitoring*, in “*Interfacial Rheology*” [Text] / V. N. Kazakov, V. M. Knyazevich, O. V. Sinyachenko // *Progress in Colloid and Interface Science* / eds. : R. Miller, L. Liggieri. – Leiden : Brill Publ., 2009. –Vol. 1. – P. 519–566.
113. Kinetics of human serum albumin adsorption at silica sensor: Unveiling dynamic hydration function [Text] / A. Pomorska [et al.] // *Colloids Surf.B.* – 2018. –Vol. 167. – P. 377–384.
114. Kubiak, K. Fibrinogen adsorption mechanisms at the gold substrate revealed by QCM-D measurements and RSA modeling [Text] / K. Kubiak, Z. Adamczyk, M. Ciesla // *Colloids Surf. B.* – 2016. –Vol.139. – P. 123–131.
115. Kubiak-Ossowska, K. Bovine serum albumin adsorption at a silica surface explored by simulation and experiment [Text] / K. Kubiak-Ossowska, K. Tokarczyk, B. Jachimska // *J. Phys. Chem. B.* – 2017. – Vol. 121. – P. 3975–3986.

116. Kwaan, H. C. Hyperviscosity in plasma cell dyscrasias [Text] / H. C.Kwaan // Clinical hemorheology and microcirculation. – 2013. – Vol. 55, N 1. – P. 75–83.
117. Lavie, L. Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link [Text] / L. Lavie, P. Lavie // European respiratory journal. – 2009. – Vol. 33, N 6. – P. 1467–1484.
118. Liu, L. Deformation and relaxation of an incompressible viscoelastic body with surface viscoelasticity [Text] / L. Liu, M. Yu, H. Lin //Journal of the Mechanics and Physics of Solids. – 2017. –Vol. 98. – P. 309–329.
119. Litvinov, R. I. Role of red blood cells in haemostasis and thrombosis [Text] / R. I. Litvinov, J. W. Weisel// ISBT Sci. Ser. – 2017. – Vol. 12, N 1. – P. 176–183.
120. Lovely, R. S. Fibrinogen: evaluation of a new assay for study of associations with cardiovascular disease [Text] / R. S. Lovely // Clinical. Chemistry. – 2010. – Vol. 56, N 5. –P. 781–788.
121. Low preoperative fibrinogen plasma concentration is associated with excessive bleeding after cardiac operations [Text] / K. Waldén [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2014. – Vol. 97, N 4. – P. 1199–1206.
122. Measurement of surface and interfacial tension using pendant drop tensiometry [Text] / J. D. Berry [et al.] // J. Colloid. Interface. Sci. – 2015. – Vol. 454. – P. 226–237.
123. Mehri, R. Design of a microfluidic system for red blood cell aggregation investigation [Text] / R. Mehri, C. Mavriplis, M. Fenech // J. Biomech. Eng. M. – 2014. – Vol. 136, N 6. – P. 064501-1–064501-5.
124. Mehri, R. Red blood cell aggregates and their effect on non-Newtonian blood viscosity at low hematocrit in a two-fluid low shear rate microfluidic system [Text] / R. Mehri, C. Mavriplis, M. Fenech// PLoS One. – 2018. – Vol. 13, N 7. – P. 1–26.
125. Mixed protein/hexane adsorption layers formed at the surface of protein solution drops surrounded by hexane vapor [Text] / R. Miller [et al.] // Adv. Mater. Interfaces. – 2017. – Vol. 4. – P. 1–12.

126. Molecular interaction of amino acid-based gemini surfactant with human serum albumin: tensiometric, spectroscopic, and molecular docking study [Text] / J. Aslam [et al.] // ACS Omega. – 2019. – Vol. 4, N 26. – P. 22152–22160.
127. Monoclonal antibody interfaces: dilatation mechanics and bubble coalescence[Text] / A. Kannan [et al.] // Langmuir. – 2018. –Vol. 34. – P. 630–638.
128. Myocardial Microvascular Inflammatory Endothelial Activation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction [Text] / C. Franssen [et al.] // JACC: Heart Failure. – 2014. – Vol. 4, Issue 4. – P. 312–234.
129. Nagababu, E. Oxidative stress and rheologic properties of stored red blood cells before and after transfusion to surgical patients [Text] / E. Nagababu, A. V. Scott, D. J. Johnson // Transfusion. – 2016. – Vol. 56, N 5. – P. 1101–1111.
130. Nitric oxide: orchestrator of endothelium dependent responses [Text] / M. Feletou [et al.] // Ann Med. – 2012. – Vol. 44. – P. 694–716.
131. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay [Text] / A. Rahal [et al.] // BioMed research international. – 2014. –Vol. 2014. – P. 1–19.
132. Plasma and blood viscosity in the prediction of cardiovascular disease and mortality in the Scottish Heart Health Extended Cohort Study [Text] / S. A. Peters [et al.] // Eur. J. Prev. Cardiol. – 2017. –Vol. 24, N 2. – P. 161–167.
133. Plasma fibrinogen concentration is correlated with postoperative blood loss in children undergoing cardiac surgery [Text] / D. Faraoni [et al.] // Eur. J. Anaesthesiol. – 2014. – Vol. 31, N 6. – P. 317–326.
134. Plasma viscosity, functional fibrinogen, and platelet reactivity in vascular surgery patients [Text] / M. Ranucci [et al.] // Clinical hemorheology and microcirculation. – 2015. – Vol. 61, N 3. – P. 417–427.
135. Plasma viscosity levels in pulmonary thromboembolism [Text] / G. A. Atilla [et al.] // Clinical hemorheology and microcirculation. – 2013. – Vol. 55, N 3. – P. 313–320.

136. Probing red blood cell mechanics, rheology and dynamics with a two-component multi-scale model [Text] / X. Li [et al.] // *Philos. Trans. A Math Phys. Eng. Sci.* – 2014. – Vol. 372, N 2021. – P. 1–17.
137. Regulation of blood viscosity in disease prevention and treatment [Text] / G. Chen [et al.] // *Chinese Science Bulletin.* – 2012. – Vol. 57, N 16. – P. 1946–1952.
138. Regulation of cellular communication by signaling microdomains in the blood vessel wall [Text] / M. Billaud [et al.] // *Pharmacol. Rev.* – 2014. – Vol. 66. – P. 513–569.
139. Rheology of Human Blood Plasma: Viscoelastic Versus Newtonian Behavior [Text] / M. Brust [et al.] // *Physical review letters.* – 2013. – Vol. 110, N 7. – P. 1–5.
140. Richert, M. E. Charge-Controlled surface properties of native and fluorophore-labeled bovine serum albumin at the air–water interface [Text] / M. E. Richert, N. G. Rey, B. Braunschweig // *The Journal of Physical Chemistry B.* – 2018. – Vol. 122, N 45. – P. 10377–10383.
141. Riveros-Perez, E. Water in the human body: An anesthesiologist perspective on the connection between physicochemical properties of water and physiologic relevance [Text] / E. Riveros-Perez, R. Riveros // *Annals of Medicine and Surgery.* – 2018. – Vol. 26. – P. 1–8.
142. Salazar Vazquez, B. Y. Nonlinear cardiovascular regulation consequent to changes in blood viscosity [Text] / B. Y. Salazar Vazquez, P. Cabrales, A. G. Tsai // *Clinical hemorheology and microcirculation.* – 2011. – Vol. 49. – P. 29–36.
143. Second-order vibrational lineshapes from the air/water interface [Text] / P. E. Ohno [et al.] // *J. Phys. Chem. A.* – 2018. – Vol. 122. – P. 4457–4464.
144. Simmonds, M. J. Blood rheology and aging [Text] / M. J. Simmonds, H. J. Meiselman, O. K. Baskurt // *Journal of Geriatric Cardiology.* – 2013. – N 10. – P. 291–301.
145. Sloop, G. The role of chronic hyperviscosity in vascular disease [Text] / G. Sloop, R. E. Jr. Holsworth, J. J. Weidman // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* – 2015. – Vol. 9. – P. 19–25.

146. Structure of bovine serum albumin adsorbed on silica investigated by quartz crystal microbalance [Text] / B. Jachimska, [et al.] // *Colloids Surf. A.* – 2016. – Vol. 489. – P. 163–172.
147. Surface tension and adsorption studies by drop profile analysis tensiometry [Text] / T. Kairaliyeva [et al.] // *J. Surfact. Deterg.* – 2017. – Vol. 20. – P. 1225–1241.
148. Systematic optimization of water models using liquid/vapor surface tension data [Text] / Y. Qiu [et al.] // *The Journal of Physical Chemistry B.* – 2019. – Vol. 123, N 32. – P. 7061–7073.
149. The Association between Whole Blood Viscosity and Coronary Collateral Circulation in Patients with Chronic Total Occlusion [Text] / S. C. Mehmet [et al.] // *Korean Circulation Journal.* – 2016. – Vol. 46, N 6. – P. 784–790.
150. The effect of HDL cholesterol on blood and plasma viscosity in healthy subjects [Text] / C. Carallo [et al.] // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2013. – Vol. 55, N 2. – P. 223–229.
151. The importance of experimental design on measurement of dynamic interfacial tension and interfacial rheology in diffusion-limited surfactant systems [Text] / M. D. Reichert [et al.] // *Colloids Surf. A.* – 2015. – Vol. 467. – P. 135–142.
152. Toprak Does reactive thrombocytosis observed in iron deficiency anemia affect plasma viscosity? [Text] / K. Selami [et al.] // *Turk. J.Hematol.* – 2012. – Vol. 29. – P. 248–253.
153. Waigh, T. A. Advances in the microrheology of complex fluids [Text] / T. A. Waigh // *Reportson Progressin Physics.* – 2016. – Vol. 79, N 7. – P. 1–62.
154. What can we learn about treating heart failure from the heart's response to acute exercise? Focus on the coronary microcirculation [Text] / I. Heinonen [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 2015. – Vol. 119. – P. 934–943.
155. Williams, I. Interfacial rheology and direct imaging reveal domain-templated network formation in phospholipid monolayers penetrated by fibrinogen [Text] / I. Williams, J. A. Zasadzinski, T. M. Squires // *Soft Matter.* – 2019. – Vol. 15, N 44. – P. 9076–9084.

156. Wu, Yi-Fan. Significantly increased low shear rate viscosity, blood elastic modulus, and RBC aggregation in adults following cardiac surgery [Text] / Yi-Fan Wu, Po-Shun Hsu, Chien-Sung Tsai // *Scientific Reports*. – 2018. – Vol. 8, N 1. – P. 1–10.
157. Yadav, S. S. Microfluidic system for screening disease based on physical properties of blood [Text] / S. S. Yadav, B. S. Sikarwar, P. Ranjan // *Bioimpacts*. – 2020. – Vol. 10, N 3. – P. 141–150.
158. Yazdani, A. Dynamic and rheological properties of soft biological cell suspensions [Text] / A. Yazdani, X. Li, G. E. Karniadakis // *Rheol. Acta*. – 2016. – Vol. 55, N 6. – P. 433–449.
159. Zaitsev, S. Yu. Dynamic surface tension measurements as general approach to the analysis of animal blood plasma and serum [Text] / S. Yu. Zaitsev // *Advances in Colloid and Interface Science*. – 2016. – Vol. 235. – P. 201–213.
160. Zhang, M. ROS signalling between endothelial cells and cardiac cells [Text] / M. Zhang, A. M. Shah // *Cardiovasc. Res*. – 2014. – Vol. 102. – P. 249–257.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Показатели общего анализа крови больных группы 1 в периоперационном периоде

($M \pm Sd$; Me; (Min-Max))

Группы наблюдения	Параметры				
	Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	Гемоглобин г/л	Эритроциты $\times 10^{12}/\text{л}$	Гематокрит %	Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) мм/ч
Больные до операции, n=40	$7,0 \pm 1,7$ Me=7,2 (3,3-10,3)	$142,4 \pm 13,4$ Me=142,0 (104,0-169,0)	$4,6 \pm 0,4$ Me=4,6 (3,2-5,8)	$42,7 \pm 4$ Me=43,0 (33,0-53,0)	$14,4 \pm 10,2$ Me=10,0 (3,0-45,0)
Больные во время ИК, n=16		$84,6 \pm 14,7$ Me=88,0 (49,0-102,0)		$27,0 \pm 4,6$ Me=29,0 (15,0-31,0)	
1 сутки после операции, n=40	$10,8 \pm 3^*$ Me=10,4 (5,8-21,0)	$106,1 \pm 15,0^*$ Me=105,0 (67,0-150,0)	$3,4 \pm 0,5^*$ Me=3,4 (2,3-4,6)	$32,0 \pm 4,2^*$ Me=32 (24,0-46,0)	$25,5 \pm 11,9^*$ Me=24,0 (3,0-60,0)
7 сутки после операции, n=40	$8,8 \pm 2,7^{\diamond}$ Me=8,8 (3,1-14,0)	$105,2 \pm 8,8^*$ Me=105,5 (88,0-124,0)	$4,3 \pm 0,8^*$ Me=3,5 (2,7-5,1)	$32,2 \pm 2,5^*$ Me=32,5 (26,0-36,0)	$41,7 \pm 14,7^{\diamond}$ Me=45,0 (14,0-65,0)

Примечание. 1. * – статистическая значимость различий по отношению к дооперационному периоду на уровне $p < 0,05$.

2. \diamond – статистическая значимость различий по отношению к 1-ым суткам п/о на уровне $p < 0,05$.

Показатели общего анализа крови больных группы 2 в периоперационном периоде

($M \pm Sd$; Me; (Min-Max))

Группы наблюдения	Параметры				
	Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	Гемоглобин г/л	Эритроциты $\times 10^{12}/\text{л}$	Гематокрит %	Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) мм/ч
Больные до операции, n=30	7,7 \pm 2,8 Me=7,3 (4,0-15,9)	126,4 \pm 17,9 Me=127,5 (88,0-168,0)	4,1 \pm 0,5 Me=4,3 (3,2-5,2)	38,3 \pm 4,9 Me=38,5 (28,0-50,0)	17,4 \pm 13,7 Me=12,0 (2,0-54,0)
Больные во время ИК, n=16		84,6 \pm 14,7* Me=88,0 (49,0-102,0)		27,0 \pm 4,6* Me=29,0 (15,0-31,0)	
1 сутки после операции, n=30	12,3 \pm 4,1* Me=11,7 (4,2-22,6)	102,5 \pm 11,0* Me=100,0 (86,0-131,0)	3,4 \pm 0,4* Me=3,3 (2,9-4,3)	31,9 \pm 3,5* Me=31,0 (25,0-42,0)	23,5 \pm 11,6* Me=22,0 (4,0-43,0)
7 сутки после операции, n=30	10,4 \pm 3,2* \diamond Me=10,3 (5,4-17,6)	103,5 \pm 11,6* Me=105,5 (88,0-131,0)	3,4 \pm 0,4* Me=3,4 (2,7-4,4)	32,0 \pm 3,5* Me=31,0 (27,0-41,0)	35,1 \pm 15,3* \diamond Me=35,0 (10,0-63,0)

Примечание.1. * – статистическая значимость различий по отношению к дооперационному периоду $p < 0,05$.

2. \diamond – статистическая значимость различий по отношению к 1-ым суткам п/о $p < 0,05$.

Динамика изменений тензиометрических показателей плазмы и сыворотки по величине (дельта, Δ) мН/м

Показатель	Плазма-сыворотка (дельта, Δ) мН/м	
	1 группа	2 группа
$\gamma_{100с}$, мН/м контрольная группа	7,3	7,3
$\gamma_{\inftyс}$, мН/м контрольная группа	-2	-2
$\gamma_{100с}$, мН/м до операции	11,9	12,5
$\gamma_{\inftyс}$, мН/м до операции	4,6	5,9
$\gamma_{100с}$, мН/м 1-е сутки п/о	11	11,7
$\gamma_{\inftyс}$, мН/м 1-е сутки п/о	4	4,5
$\gamma_{100с}$, мН/м 7-е сутки п/о	12,3	13,7
$\gamma_{\inftyс}$, мН/м 7-е сутки п/о	5,4	6,1

Динамика изменений реометрических показателей плазмы и сыворотки по величине (дельта, Δ) мН/м

Показатель	Плазма-сыворотка (дельта, Δ) мН/м	
	1 группа	2 группа
$ E $ (0,1 Гц) мН/м контрольная группа	13,2	13,2
$ E $ (0,01 Гц) мН/м контрольная группа	11,3	11,3
φ (0,1Гц) ° контрольная группа	0,7	0,7
φ (0,01Гц) ° контрольная группа	10,2	10,2
$ E $ (0,1 Гц) мН/м до операции	19,2	19,6
$ E $ (0,01 Гц) мН/м до операции	10,2	7,9
φ (0,1Гц) ° до операции	2,3	0,1
φ (0,01Гц) ° до операции	10,3	6,1
$ E $ (0,1 Гц) мН/м 1-е сутки п/о	19,5	17,2
$ E $ (0,01 Гц) мН/м 1-е сутки п/о	8,3	8,3
φ (0,1Гц) ° 1-е сутки п/о	3,2	1,8
φ (0,01Гц) ° 1-е сутки п/о	11,2	11,5
$ E $ (0,1 Гц) мН/м 7-е сутки п/о	20,7	18,1
$ E $ (0,01 Гц) мН/м 7-е сутки п/о	9,8	11,2
φ (0,1Гц) ° 7-е сутки п/о	2	1
φ (0,01Гц) ° 7-е сутки п/о	11,1	7,4

Сравнительная характеристика тензио-и реометрических показателей плазмы
 крови больных группы 1 по отношению к контрольной группе и к
 дооперационному периоду
 ($M \pm Sd$; Me; (Min-Max))

Группы наблюдения	Параметры					
	$\gamma_{100с}$, мН/м	$\gamma_{\infty с}$, мН/м	$ E $ (0.1 Гц), мН/м	$ E $ (0.01Гц), мН/м	φ (0.1Гц) ^о	φ (0.01Гц) ^о
Контрольная группа, n=17	57,3±4,2 Me=58,7 (46,7-61,9)	43,5±1,5 Me=44,0 (40,1-45,2)	42,7±4,3 Me=40,9 (38,3-52,3)	27,2±3,2 Me=26,7 (23,6-34,3)	21,5±2,7 Me=22,0 (17,1-25,0)	40,2±5,1 Me=40,1 (30,1-48,0)
Больные до операции, n=40	55,8±3,3* Me=57,1 (47,5-60,0)	44,6±5,3* Me=45,6 (16,5-48,0)	40,4±8,0 Me=42,2 (20,2-53,8)	22,4±6,8* Me=22,9 (10,6-39,1)	20,9±2,3 Me=20,8 (15,8-25,8)	37,3±5,2 Me=38,4 (25,1-43,6)
1 сутки после операции, n=40	55,3±2,8 Me=56,2 (47,0-60,0)	45,4±0,6 Me=45,4 (44,1-46,9)	42,2±7,5 Me=44,5 (22,8-53,5)	21,8±6,7 Me=23,1 (10,7-38,8)	20,4±2,3 Me=20,2 (16,4-25,2)	36,8±4,9 Me=36,3 (27,0-46,1)
7 сутки после операции, n=40	56,8±3,1 Me=58,3 (48,2-60,3)	45,4±0,9 Me=45,4 (42,0-46,5)	43,3±6,9 Me=45,6 (23,6-54,7)	23,2±5,2 Me=23,0 (12,8-36,8)	19,6±3,0 Me=20,3 (10,2-24,8)	37,6±5,4 Me=37,9 (21,8-47,6)

Примечание. 1. * – статистическая значимость различий по отношению к контрольной группе на уровне $p < 0,05$.

Сравнительная характеристика тензио-и реометрических показателей сыворотки крови больных группы 1 по отношению к контрольной группе и к дооперационному периоду ($M \pm Sd$; Me; (Min-Max))

Группы наблюдения	Параметры					
	$\gamma_{100с}$, мН/м	$\gamma_{\infty с}$, мН/м	$ E $ (0.1 Гц), мН/м	$ E $ (0.01Гц), мН/м	ϕ (0.1Гц) ^о	ϕ (0.01Гц) ^о
Контрольная группа, n=17	50,0±2,2 Me=51,0 (46,5-52,9)	45,5±1,3 Me=45,6 (44,0-48,1)	29,5±3,0 Me=30,3 (23,4-33,6)	15,9±3,6 Me=15,0 (9,6-22,4)	20,8±2,7 Me=21,0 (16,0-27,8)	33,0±4,4 Me=33,0 (26,3-40,3)
Больные до операции, n=40	43,9±1,2* Me=44,0 (38,0-45,2)	40,0±2,3* Me=39,5 (33,5-42,7)	21,2±9,5* Me=26,7 (9,7-34,3)	12,2±5,0* Me=12,7 (3,6-20,7)	18,6±4,0 Me=19,3 (11,4-26,8)	27,0±5,3* Me=29,0 (13,9-35,5)
Больные во время ИК, n=16	44,0±0,7* Me=44,3 (43,2-44,6)	41,4±0,8* Me=41,7 (40,5-42,2)	10,1±1,3* Me=10,2 (8,7-11,9)	7,4±1,1* Me=7,0 (6,0-8,8)	15,7±2,8* Me=16,4 (12,4-19)	18,2±2,6* Me=18,3 (15,5-21,3)
1 сутки после операции, n=40	44,3±0,6*◇ Me=44,4 (43,2-45,6)	40,1±2,2* Me=39,2 (36,7-43,5)	22,7±10,5*◇ Me=29,4 (9,6-35,3)	13,5±5,5*◇ Me=16,8 (5,9-20,3)	17,2±3,2*◇ Me=18,2 (11,1-23,3)	25,6±5,0*◇ Me=27,5 (14,8-32,2)
7 сутки после операции, n=40	44,5±1,3*◇ Me=44,5 (41,3-49,9)	40,0±2,5* Me=39,2 (34,2-42,9)	22,6±10,4*◇ Me=23,8 (11,0-37,2)	13,4±5,6*◇ Me=12,1 (7,0-22,1)	17,6±3,7*◇ Me=17,5 (11,4-26,1)	26,5±5,1* Me=28,0 (16,1-34,6)

Примечание. 1. * – статистическая значимость различий по отношению к контрольной группе на уровне $p < 0,05$.

2. ◇ – статистическая значимость различий по отношению к дооперационному периоду $p < 0,05$.

Сравнительная характеристика тензио-и реометрических показателей плазмы
 крови больных группы 2 по отношению к контрольной группе и к
 дооперационному периоду
 ($M \pm Sd$; Me; (Min-Max))

Группы наблюдения	Параметры					
	$\gamma_{100с}$, мН/м	$\gamma_{\infty с}$, мН/м	$ E $ (0.1 Гц), мН/м	$ E $ (0.01Гц), мН/м	ϕ (0.1Гц) ^o	ϕ (0.01Гц) ^o
Контрольная группа, n=17	57,3±4,2 Me=58,7 (46,7-61,9)	43,5±1,5 Me=44,0 (40,1-45,2)	42,7±4,3 Me=40,9 (38,3-52,3)	27,2±3,2 Me=26,7 (23,6-34,3)	21,5±2,7 Me=22,0 (17,1-25,0)	40,2±5,1 Me=40,1 (30,1-48,0)
Больные до операции, n=30	56,5±3,0 Me=57,8 (49,8-59,9)	45,7±0,6* Me=45,8 (44,7-47,4)	44,4±8,5 Me=45,4 (23,8-55,4)	22,4±6,8 Me=22,9 (10,6-39,1)	19,7±3,0 Me=19,6 (15,0-27,1)	36,0±4,8* Me=36,2 (27,8-49,3)
1 сутки после операции, n=30	56,2±1,9 Me=56,8 (52,2-58,5)	45,5±0,4 Me=45,5 (44,7-46,3)	43,6±6,4 Me=45,3 (28,4-52,2)	23,1±5,5 Me=24,8 (11,6-29,8)	20,9±3,1 Me=20,0 (16,3-28,4)	39,5±4,4 Me=38,5 (33,1-48,7)
7 сутки после операции, n=30	58,0±1,5◇□ Me=58,3 (55,0-60,0)	45,9±0,8 Me=45,8 (44,7-47,8)	45,8±6,1 Me=47,5 (35,6-55,5)	26,5±5,4□ Me=26,9 (18,7-38,0)	19,5±2,8 Me=19,8 (15,2-24,3)	37,1±4,9 Me=36,5 (27,4-45,8)

Примечание. 1. * – статистическая значимость различий по отношению к контрольной группе на уровне $p < 0,05$.

2. ◇ – статистическая значимость различий по отношению к дооперационному периоду на уровне $p < 0,05$.

3. □ – статистическая значимость различий по отношению к 1-ым суткам после операции на уровне $p < 0,05$.

Сравнительная характеристика тензио-и реометрических показателей сыворотки крови больных группы 2 по отношению к контрольной группе и к дооперационному периоду ($M \pm Sd$; Me; (Min-Max))

Группы наблюдения	Параметры					
	$\gamma_{100с}$, мН/м	$\gamma_{\infty с}$, мН/м	$ E $ (0.1 Гц), мН/м	$ E $ (0.01Гц), мН/м	ϕ (0.1Гц) ^о	ϕ (0.01Гц) ^о
Контрольная группа, n=17	50,0 \pm 2,2 Me=51,0 (46,5-52,9)	45,5 \pm 1,3 Me=45,6 (44,0-48,1)	29,5 \pm 3,0 Me=30,3 (23,4-33,6)	15,9 \pm 3,6 Me=15,0 (9,6-22,4)	20,8 \pm 2,7 Me=21,0 (16,0-27,8)	33,0 \pm 4,4 Me=33,0 (26,3-40,3)
Больные до операции, n=30	44,0 \pm 1,4* Me=43,9 (40,6-47,2)	39,8 \pm 2,5* Me=38,9 (36,0-43,7)	24,8 \pm 8,7* Me=29,5 (10,2-34,6)	14,5 \pm 5,5 Me=16,4 (5,2-27,2)	19,8 \pm 3,0 Me=20,6 (13,1-26,6)	29,9 \pm 4,0 Me=30,1 (20,6-37,6)
Больные во время ИК, n=16	44,0 \pm 0,7* Me=44,3 (43,2-44,6)	41,4 \pm 0,8* Me=41,7 (40,5-42,2)	10,1 \pm 1,3* \diamond Me=10,2 (8,7-11,9)	7,4 \pm 1,1* \diamond \square Me=7,0 (6,0-8,8)	15,7 \pm 2,8* \square Me=16,4 (12,4-19)	18,2 \pm 2,6* \diamond Me=18,3 (15,5-21,3)
1 сутки после операции, n=30	44,5 \pm 1,4* \diamond Me=44,3 (40,6-47,7)	40,0 \pm 2,5* Me=40,0 (35,2-44,0)	26,4 \pm 9,3 \diamond Me=30,5 (9,4-37,7)	14,8 \pm 4,8 \diamond Me=16,5 (6,1-21,1)	19,1 \pm 2,9 Me=18,7 (13,1-24,1)	28,0 \pm 4,3* Me=29,0 (18,3-36,1)
7 сутки после операции, n=30	44,3 \pm 2,1* Me=44,4 (39,1-48,0)	39,8 \pm 2,7* Me=39,9 (35,0-44,2)	27,7 \pm 8,4 \diamond Me=30,1 (8,6-40,4)	15,3 \pm 4,9 \diamond Me=17,0 (4,7-21,0)	18,5 \pm 3,6 \square Me=18,4 (10,4-24,6)	29,7 \pm 3,8* Me=29,5 (22,9-40,5)

Примечание. 1. * – статистическая значимость различий по отношению к контрольной группе на уровне $p < 0,05$.

2. \diamond – статистическая значимость различий по отношению к дооперационному периоду $p < 0,05$.

3. \square – статистическая значимость различий по отношению к 1-ым суткам после операции $p < 0,05$.

Сравнительная характеристика параметров сыворотки крови больных группы 1 по отношению к группе 2 до операции и во время ИК

($M \pm Sd$; Me; (Min-Max))

Параметры	Группы наблюдения					
	1-я группа до операции	2-я группа до операции	p	1-я группа ИК	2-я группа ИК	p
$\gamma_{100с}$, мН/м	43,9 \pm 1,2 Me=44,0 (38,0-45,2)	44,0 \pm 1,4 Me=43,9 (40,6-47,2)	0,821	44,0 \pm 0,7 Me=44,3 (43,2-44,6)	44,5 \pm 2,3 Me=43,8 (41,8-48,2)	0,883
$\gamma_{осс}$, мН/м	40,0 \pm 2,3 Me=39,5 (33,5-42,7)	39,8 \pm 2,5 Me=38,9 (36,0-43,7)	0,847	41,4 \pm 0,8 Me=41,7 (40,5-42,2)	41,6 \pm 2,3 Me=41,9 (38,0-45,4)	0,769
E (0.1 Гц), мН/м	21,2 \pm 9,5 Me=26,7 (9,7-34,3)	24,8 \pm 8,7 Me=29,5 (10,2-34,6)	0,235	10,1 \pm 1,3 Me=10,2 (8,7-11,9)	14,6 \pm 6,3 Me=13,3 (7,8-26,3)	0,241
E (0.01 Гц), мН/м	12,2 \pm 5,0 Me=12,7 (3,6-20,7)	14,5 \pm 5,5 Me=16,4 (5,2-27,2)	0,111	7,4 \pm 1,1 Me=7,0 (6,0-8,8)	7,0 \pm 1,4 Me=7,5 (4,3-8,6)	0,660
φ (0.1Гц) $^\circ$	18,6 \pm 4,0 Me=19,3 (11,4-26,8)	19,8 \pm 3,0 Me=20,6 (13,1-26,6)	0,196	15,7 \pm 2,8 Me=16,4 (12,4-19,0)	21,6 \pm 5,6 Me=22,8 (12,7-29,0)	0,078
φ (0.01Гц) $^\circ$	27,0 \pm 5,3 Me=29,0 (13,9-35,5)	29,9 \pm 4,0 Me=30,1 (20,6-37,6)	0,02	18,2 \pm 2,6 Me=18,3 (15,5-21,3)	22,9 \pm 9,0 Me=23,0 (8,5-39,3)	0,187

Сравнительная характеристика параметров сыворотки крови больных группы 1 по отношению к группе 2 в 1-е и 7-е сутки после операции
($M \pm Sd$; Me; (Min-Max))

Параметры	Группы наблюдения					
	1-я группа, 1-е сутки п/о	2-я группа 1-е сутки п/о	p	1-я группа, 7-е сутки п/о	2-я группа, 7-е сутки п/о	p
$\gamma_{100с}$, мН/м	44,3±0,6 Me=44,4 (43,2-45,6)	44,5±1,4 Me=44,3 (40,6-47,7)	0,490	44,5±1,3 Me=44,5 (41,3-49,9)	44,3±2,1 Me=44,4 (39,1-48,0)	0,878
$\gamma_{\inftyс}$, мН/м	40,1±2,2 Me=39,2 (36,7-43,5)	40,0±2,5 Me=40,0 (35,2-44,0)	0,165	40,0±2,5 Me=39,2 (34,2-42,9)	39,8±2,7 Me=39,9 (35,0-44,2)	0,936
E (0.1 Гц), мН/м	22,7±10,5 Me=29,4 (9,6-35,3)	26,4±9,3 Me=30,5 (9,4-37,7)	0,837	22,6±10,4 Me=23,8 (11,0-37,2)	27,7±8,4 Me=30,1 (8,6-40,4)	0,201
E (0.01 Гц), мН/м	13,5±5,5 Me=16,8 (5,9-20,3)	14,8±4,8 Me=16,5 (6,1-21,1)	0,801	13,4±5,6 Me=12,1 (7,0-22,1)	15,3±4,9 Me=17,0 (4,7-21,0)	0,268
φ (0.1Гц) ^о	17,2±3,2 Me=18,2 (11,1-23,3)	19,1±2,9 Me=18,7 (13,1-24,1)	0,046	17,6±3,7 Me=17,5 (11,4-26,1)	18,5±3,6 Me=18,4 (10,4-24,6)	0,249
φ (0.01Гц) ^о	25,6±5,0 Me=27,5 (14,8-32,2)	28,0±4,3 Me=29,0 (18,3-36,1)	0,074	26,5±5,1 Me=28,0 (16,1-34,6)	29,7±3,8 Me=29,5 (22,9-40,5)	0,020