

И.В. ВОЗИЯН, О.М. ДАЦОК, канд. техн. наук, ХНУРЭ (г. Харьков)

АНАЛИЗ МОДЕЛЕЙ СЕДИМЕНТАЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ

Розглянуто діагностичне значення показника ШОЕ. Досліджено фактори і параметри, що впливають на процес осідання клітин крові та основні методи визначення ШОЕ. Здійснено порівняльний аналіз існуючих моделей седиментації еритроцитів і виділено діагностичні показники, які можна знайти з їх допомогою.

Diagnostic parameters ESR are considered. The basic techniques of definition of the given parameter are investigated. Factors and the parameters influencing process of subsidence of blood cells are investigated. The comparative analysis of existing models of erythrocytes sedimentation is carried out. Diagnostic parameters with the help of models are determined.

Актуальность темы. Исследование скорости оседания эритроцитов (СОЭ) – является одним из наиболее широко используемых в клинической практике лабораторных анализов, по величине которого можно судить о наличии в организме воспалительных процессов, инфекций, ряда специфических заболеваний [1, 2]. Оседание эритроцитов представляет собой сложный физико-химический процесс, зависящий от концентрации эритроцитов в исследуемом образце крови, степени агрегации эритроцитов, а также от геометрической формы эритроцитарных образований, величины поверхностного заряда эритроцитов и целого ряда других параметров [3, 4].

Анализ литературы. Одна из первых методик проведения анализа определения СОЭ, была предложена А. Вестергреном и заключалась в помещении стабилизированной венозной крови в вертикально расположенную стандартную трубку, внутренний диаметр которой составлял 3 мм, а высота столба крови 200 мм. Стандартный диагностический показатель равен высоте столба чистой плазмы в верхней части трубки через 1 ч после начала анализа. В норме показатель СОЭ равен 0-15 мм/ч у мужчин и 0-20 мм/ч у женщин до 50 лет и, соответственно, 0-20 и 0-30 мм/ч после 50 лет [5].

В настоящее время определение СОЭ производится по методу Панченкова в капиллярах с диаметром 1 мм, а высота заполнения 100 мм [6]. Величина СОЭ в норме равна 0-10 мм/ч у мужчин и 0-15 мм/ч у детей и женщин. Значения СОЭ превышают эти границы при острых воспалительных процессах, беременности, анемии, инфаркте миокарда, при заболеваниях щитовидной железы, при наличии злокачественных опухолей. Но при увеличении концентрации эритроцитов, при снижении кислотности крови рН, а также при серповидноклеточной анемии и других видах гемоглобинопатий, полицитемии СОЭ может быть понижено [5 – 8].

Исследование зависимости скорости оседания границы от времени после установки капилляра отражают индивидуальные особенности крови каждого донора. В болезненных состояниях эта картина меняется. Анализ динамики оседания красной крови (ДСОЭ) больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, астмой и другими патологиями показал существенные отличия в картине ДСОЭ [7, 8]. Установлено, что кривые ДСОЭ представляют собой многочисленные колебания скорости оседания границы, на которых можно выделить следующие этапы: отсутствие оседания, движение границы с некоторой средней скоростью, увеличение скорости до максимума с последующим постепенным уменьшением. Характер кривых ДСОЭ при различных заболеваниях существенно не изменяется – меняется только время достижения максимума и соотношение между временными этапами [8]. С помощью ДСОЭ можно не только диагностировать, но и осуществлять контроль за эффективностью лечения различных заболеваний.

Постановка задачи. Несмотря на широкое применение в клинической диагностике показателя СОЭ, до сих пор не существует единой теории механизма оседания красной крови. Более глубокий анализ оседания агрегирующих частиц в неньютоновской биологической среде (крови) может повысить информативность стандартного показателя СОЭ.

Разработан целый ряд моделей, позволяющих описать процесс седиментации эритроцитов. Наиболее простая модель основана на законе Стокса для оседания частиц в вязкой среде, согласно которому, частица, плотность которой превышает плотность среды, оседает под действием силы тяжести с постоянной скоростью. Скорость оседания пропорциональна квадрату радиуса частицы, разнице ее плотности и плотности среды, и обратно пропорциональна вязкости среды [9]. Различия в СОЭ крови объясняют разной вязкостью плазмы, различиями в размерах оседающих частиц и их агрегатов и в их плотности. Постепенное замедление скорости оседания эритроцитов, наблюдаемое при длительном проведении опыта, объясняют увеличением вязкости и плотности суспензии в нижней части капилляра. Однако реальный ход оседания границы между красной кровью и чистой плазмой не согласуется с моделями этого типа. Оседание всегда происходит неравномерно, скачками, периоды ускорения оседания сменяются замедлением. Какой-либо однообразной последовательности в чередовании ускорения и замедления нет. Такое поведение системы не может быть объяснено в рамках моделей оседания эритроцитов, основанных на законе Стокса.

Анализ физических и математических моделей седиментации форменных элементов крови. Большинство современных моделей седиментации основаны на разделении оседающих эритроцитов на две и более фаз, отличающихся физическими свойствами и скоростью протекания физических процессов. Сначала эритроциты медленно оседают отдельными

клетками, затем они образуют агрегаты – "монетные столбики". По мере роста размеров агрегатов скорость их оседания увеличивается и возрастает скорость оседания красной крови в целом. После этого их оседание сначала замедляется, а дальше постепенно прекращается [10]. Существуют различные объяснения агрегации эритроцитов, например, посредством истощения-отсутствия высокомолекулярных белков вблизи эритроцитов, в результате чего появляется «давление взаимодействия», сходное по природе с осмотическим давлением макромолекулярного раствора, что приводит к сближению суспендированных частиц. Эта модель менее вероятна *in vivo*, но хорошо объясняет процесс агрегации, индуцированной, например, декстранами крови. С другой стороны, агрегация эритроцитов объясняется собственно эритроцитарными факторами, которые приводят к уменьшению дзета-потенциала эритроцитов и изменению их формы и метаболизма [11]. Значительное влияние на образование "монетных столбиков" при оседании эритроцитов оказывает белковый состав плазмы крови. Острофазные белки, адсорбируясь на поверхности эритроцитов, снижают их заряд и отталкивание друг от друга, способствуют образованию монетных столбиков и ускоренному оседанию эритроцитов. Повышение белков острой фазы, например, С-реактивного белка, гаптоглобина, альфа-1-антитрипсина, при остром воспалении приводит к повышению СОЭ. Однако выяснилось, что фибриноген и гамма-глобулины в плазме крови имеют отрицательный заряд, поэтому их действие на агрегацию эритроцитов нельзя объяснить нейтрализацией зарядов на клеточной мембране эритроцитов [8].

При многих патологических состояниях, когда эритроциты легко агрегируют, значения СОЭ, как правило, повышаются. Однако далеко не всегда повышенная способность эритроцитов к ассоциации коррелирует с увеличением значений СОЭ. Тем не менее, ассоциация эритроцитов в «монетные столбики» и в структуры более высокого порядка является ключевым фактором в процессе оседания столбика клеток в заполненном кровью капилляре.

Недостаточное соответствие физических представлений о седиментации и экспериментальных результатов приводит к необходимости осуществить более детальное теоретическое исследование самого процесса оседания клеток с помощью математической модели, что позволит учесть влияние внешних факторов. Известна двухфазная модель седиментации эритроцитов, в которой кровь представлена двухфазной суспензией, состоящей из несжимаемых частиц (фаза 1), взвешенных в несжимаемой ньютоновской жидкости – плазме крови (фаза 2). Система уравнений, следующих из законов сохранения массы и импульсов фаз (1) – (2), а также балансового уравнения для полного числа агрегатов (3) имеет вид [9, 10, 12]:

$$\frac{\partial \rho^1}{\partial t} + \frac{\partial \rho^1 u^1}{\partial x} = 0 ; \quad \frac{\partial \rho^2}{\partial t} + \frac{\partial \rho^2 u^2}{\partial x} = 0 ; \quad (1)$$

$$\frac{\rho^1 du^1}{dt} = -\frac{\partial p^1}{\partial x} + \rho^1 g + R^1; \quad \frac{\rho^2 du^2}{dt} = -\frac{\partial p^2}{\partial x} + \rho^2 g + R^2; \quad (2)$$

$$\frac{\partial N}{\partial t} + \frac{\partial Nu^1}{\partial x} = G. \quad (3)$$

Здесь u^1, u^2 – скорости фаз эритроцитов и плазмы; g – ускорение силы тяжести; R^1, R^2 – силы межфазового взаимодействия; p^1, p^2 – компоненты тензоров напряжений; G – итоговая скорость образования агрегатов; ρ^1, ρ^2 – плотности фаз эритроцитов и плазмы.

Отслеживая движение фазы с большей плотностью в фазе с меньшей плотностью под действием силы тяжести g с учетом механизма образования агрегатов с некоторой, зависящей от концентрации эритроцитов скоростью, решается квазиодномерная задача об оседании агрегирующих частиц в тонкой длинной трубке в поле гравитационных сил. За начало отсчета выбрана верхняя граница крови в капилляре. Данная модель позволяет описать основные процессы, происходящие в капилляре при оседании частиц, и отслеживать изменение положения границы раздела между фазами. Диагностическим показателем служит момент времени, при котором достигается максимальная скорость движения границы раздела фаз.

Модифицированная двухфазная модель для случая оседания эритроцитов в неоднородном вдоль оси трубки поле центробежных сил [13] позволяет решить задачу автоматизации измерения и регистрации седиментационных кривых, что существенно сокращает время проведения анализа и повышает диагностическую значимость анализа. Поле внешних центробежных сил описывается зависимостью: $G(x) = (x+a)w^2$, где $w = 2\pi v$, а v – частота вращения диска с капиллярами (см. уравнения (2) вместо силы тяжести g). При этом считается, что скорость образования агрегатов в режиме «мягкого» центрифугирования не зависит от скорости вращения диска v . В качестве диагностического показателя используется тот же параметр, что и при стандартном проведении теста – время достижения максимальной скорости перемещения границы раздела между зонами чистой плазмы и оседающих агрегатов.

Поскольку влияние магнитного поля на оседание слабомагнитничающихся частиц представляет довольно большой интерес с точки зрения задач физического и биологического эксперимента, на основе двухфазной модели был разработан ряд моделей, позволяющих исследовать влияние магнитного поля на значение СОЭ [14]. Оседание слабомагнитничаемых частиц – эритроцитов – происходит в тонкой длинной трубке во внешнем осесимметричном магнитном поле (МП) $H(r, x) = H_r(r, x)e_r + H_x(r, x)e_x$, где e_r и e_x – единичные векторы в

цилиндрической системе координат, связанной с трубкой. Уравнения баланса массы, импульсов фаз и концентрации агрегатов с учетом магнитных восприимчивостей фаз эритроцитов и плазмы имеют вид:

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial \rho^\alpha}{\partial t} + \operatorname{div}(\rho^\alpha V^\alpha) &= 0; \\
 \frac{d\alpha}{dt}(\rho^\alpha V^\alpha) + \rho^\alpha V^\alpha \operatorname{div} V^\alpha &= -\operatorname{div} P^\alpha + R^\alpha + F^\alpha + Q^\alpha; \\
 \frac{d\alpha}{dt} &= \frac{\partial}{\partial t} + (V^\alpha \nabla); \\
 \frac{\partial N}{\partial t} + \operatorname{div}(NV^1) &= G,
 \end{aligned} \tag{4}$$

где V^α – векторы скоростей фаз; R^α – силы межфазового взаимодействия; P^α – тензоры напряжений фаз; ρ^α – плотности фаз, вычисленные в расчете на единицу объема пространства; F^α – силы, действующие на фазы со стороны магнитного поля; Q^α – внешние силы; G – скорость образования агрегатов, зависящая от их концентрации.

Результаты исследований [14] показали, что оседание во внешнем МП качественно отличается от гравитационного характером распределения агрегатов в зоне их равномерного оседания. Выяснилось, что при наличии внешнего МП, сближение частиц происходит не только за счет разности в скоростях оседания агрегатов разного объема и флуктуаций скорости, как в обычной двухфазной модели, но и под действием поперечной составляющей пондеромоторной силы. Внешнее МП вызывает перемещение частиц крови в радиальном и аксиальном по отношению к трубке направлениям, вследствие чего, наблюдается ускорение оседания, за счет агрегации клеток в плоскости поперечного сечения. Поэтому, с использованием внешнего МП можно значительно ускорить (практически в 2 раза) оседание частиц. Известно также, что гравитационное оседание неустойчиво по отношению к малым изменениям однородного распределения частиц, его характер связан с достаточно медленным нарушением устойчивости за счет агрегатообразования [15]. Внешнее МП и поверхностный заряд клеток играют роль возвращающей силы при малых смещениях частиц, что позволяет стабилизировать систему. Экспериментальные исследования показали, что в нормальной крови неустойчивость незначительна в силу наличия стабилизирующего фактора – поверхностного заряда клеток, способствующего агрегативной устойчивости суспензии [16]. Однако при патологиях, когда заряд существенно снижается, роль неустойчивости при диагностических исследованиях возрастает. Диагностическим показателем служит также время достижения максимальной скорости оседания, поскольку оно сильно зависит от изменения скорости

агрегации частиц и слабо – от изменения их концентрации. Кроме этого, в целях диагностики может использоваться и величина δh , равная разнице в высоте столбика чистой плазмы при гравитационном и магнитном оседании, которая сильно зависит от агрегируемости частиц. Анализ модели позволяет сделать вывод о том, что с помощью МП определенной конфигурации можно добиться ускорения процесса седиментации клеток, перераспределения клеток, а также стабилизации оседания практически для всего физиологического диапазона скоростей агрегации клеток. Неустойчивость гравитационного оседания эритроцитов может стать причиной неадекватности теста СОЭ, а использование МП повысит диагностическую точность теста.

При рассмотрении крови как двухфазной суспензии, состоящей из частиц способных образовывать агрегаты и ньютоновской несжимаемой жидкости – плазмы крови, упускается тот факт, что образование агрегатов из эритроцитов в крови может сопровождаться захватом части несущей плазмы в состав агрегата, что приводит к образованию третьей фазы. При оседании эритроцитов под действием силы тяжести g здесь также выделяют два специфичных механизма сближения агрегатов: во-первых, сближение за счет разности в скоростях агрегатов, имеющих различные объемы; во-вторых, за счет случайных флуктуаций в скоростях оседания. В трехфазной модели кровь рассматривается как среда, состоящая из несущей несжимаемой ньютоновской жидкости (фаза 1) и взвешенных в ней агрегатов, состоящих из твердых несжимаемых частиц (фаза 2) и запертой жидкости (фаза 3) [17]. Запертая жидкость образуется в процессе образования агрегатов при захвате части несущей жидкости в состав агрегата. Система уравнений отличается от (1) – (3) введением дополнительного уравнения, имеющего смысл закона сохранения энергии:

$$\rho^\alpha \frac{d_\alpha E^\alpha}{dt} = -\frac{\partial Q_l^\alpha}{\partial x_l} + u_k^\alpha (\rho^\alpha f_k^\alpha + R_k^\alpha) + W^\alpha, \quad (5)$$

где f_{lk}^α – внешние массовые силы; R_{lk}^α – объемные силы межфазового взаимодействия; Q_l^α – поток энергии в фазе α ; W^α – межфазовые потоки энергии.

Процесс седиментации считают одномерным, выбрав ось x совпадающей с направлением силы тяжести. Для оседания в конечной трубке высотой L , за начало отсчета принимают верхний конец столбца крови. Начальные и граничные условия имеют вид $H(0,x) = H_0$, $c(0,x) = c_0$, $v(0,x) = v_0$ при $0 \leq x < L$, где H_0 , c_0 , v_0 – начальные объемные концентрации агрегатов, частиц и средний объем твердой фазы в агрегатах соответственно. Начальные скорости движения фаз принимаются равными $u^1(t,L) = 0$, $u^2(t,L) = 0$ при $t \geq 0$, где u^1 , u^2 – скорости фаз.

Общий характер решения основан на рассмотрении во всем столбце крови с оседающими эритроцитами четырех зон, следующих по порядку сверху вниз:

1) верхняя зона чистой плазмы ($H = 0, c = 0$);

2) зона агрегирующих эритроцитов ($H < 1, c < c_m$); в этой зоне оседание эритроцитов происходит как за счет оседания агрегатов, так и за счет уплотнения агрегатов, однако практически во всей зоне вклад уплотнения в общую картину оседания пренебрежимо мал в сравнении с оседанием агрегатов;

3) зона, представляющая собой единую уплотняющуюся «сеть» эритроцитов ($H = 1, c < c_m$); оседание происходит за счет фильтрации плазмы;

4) нижняя зона эритроцитов, покоящихся при максимальной концентрации ($H = 1, c = c_m$).

Если достигаются условия $H < 1, c = c_m$, то третья зона отсутствует. $H = 1$ интерпретируется как образование единого «каркаса» или «сети» эритроцитов, и считается, что при $H = 1$ процесс агрегации прекращается.

Данная модель является довольно сложной и громоздкой для решения, но позволяет более полно описать процесс седиментации эритроцитов, учесть большинство параметров, влияющих на оседание, ввести новые диагностические показатели.

Выводы. СОЭ и его модификации являются ограниченными дифференциально-диагностическими тестами, поскольку на процесс седиментации оказывает влияние целый ряд факторов, затрудняющих интерпретацию результатов. Анализ существующих моделей показывает, что модель, основанная на законе Стокса, помогает объяснить процесс оседания частиц, но не согласуется с реальным механизмом седиментации эритроцитов крови, поскольку не отражает неравномерность процесса.

Двухфазная модель оседания эритроцитов в поле гравитационных сил, рассматривает кровь как двухфазную суспензию (жидкую и твердую фазы) и более приближена к реальному механизму оседания, что позволяет описать основные процессы, происходящие в капилляре при оседании частиц и отслеживать изменение положения границы раздела между фазами. Диагностическим показателем служит момент времени, при котором достигается максимальная скорость движения границы раздела фаз.

Модификация двухфазной модели для случая седиментации частиц в неоднородном поле центробежных сил позволяет получить кривые ДСОЭ, распределение концентрации и объема агрегатов, а также зарегистрировать время достижения максимальной скорости оседания частиц, которое используется для численной оценки скорости агрегации эритроцитов.

Двухфазная модель оседания эритроцитов во внешнем магнитном поле является наиболее универсальной. Ее анализ показал, что с помощью МП можно ускорить процесс седиментации частиц, добиться перераспределения клеток, а также стабилизировать оседание. Неустойчивость гравитационного

оседания эритроцитов может стать причиной неадекватности теста СОЭ, а использование МП повышает диагностическую точность теста. Дополнительным диагностическим показателем может служить величина разницы в высоте столбика чистой плазмы при гравитационном и магнитном оседании, которая сильно зависит от агрегационной способности частиц.

Наиболее адекватно механизм оседания эритроцитов отражает трехфазная модель, которая, в отличие от двухфазных моделей, учитывает процесс замирания части жидкости в агрегатах. Следовательно, модификация трехфазной модели для случая седиментации эритроцитов в поле внешних сил может повысить диагностическую значимость и информативность стандартного теста.

Список литературы: 1. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / В.В. Меньшиков, Л.Н. Делекторская и др. Под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 368 с. 2. Клинические лабораторные исследования / А.Я. Любина, Л.П. Ильичева и др. – М.: Медицина, 1984. – 288 с. 3. Чижевский А.Л. Биофизические механизмы реакции оседания эритроцитов / Отв. ред. В.П. Казначеев, В.И. Куликов. – Новосибирск: Наука. Сиб. отд-ние, 1980. – 177 с. 4. Голдсмит Г. Микрореология суспензий эритроцитов человека. Механика. Сб. переводов. – М., 1973. 5. Westergren A. Studies on the suspension stability of the blood in pulmonary tuberculosis // Acta Med. Scand. – 1921. – V. 54. – P. 247–281. 6. Панченко Т.П. Определение оседания эритроцитов при помощи микрокапилляра // Врач. дело. – 1924. – № 16–17. – С. 695–697. 7. Немонотонные изменения скорости оседания эритроцитов в цельной крови. В.Л. Воейков, Ю.И. Гурфинкель, А.Ю. Дмитриев, и др. // Доклады РАН. – Т. 359. – №5. – С. 1–5. 8. Воейков В.Л. Физико-химические и физиологические аспекты реакции оседания эритроцитов // Успехи физиологических наук. – 1998. – Т. 29. – № 4. – С. 55–73. 9. Лосев Е.С. Некоторые задачи гидромеханики суспензий с переменной плотностью: приложение к крови: Дис. канд. физ.-мат. наук. – М. – 1984. – 135 с. 10. Dobashi T., Goto H., Sakanishi A. Erythrocyte sedimentation rate. I. Volume fraction dependence in saline solution // Biorheology. – 1987. – V. 24. – № 2. – P. 153–162. 11. Козинец Г.И., Арустамян Ю.С., Аиууров Г.Д. Исследование системы крови в клинической практике. – М.: Триада, 1997. – 480 с. 12. Регурер С.А. К вопросу о континуальных моделях суспензий // Прикл. математика и механика. – 1978. – Т. 42. – № 4. – С. 379–388. 13. Дацок О.М., Жолонский Е.Н., Кизилова Н.Н. Двухфазная модель оседания эритроцитов в неоднородном поле сил // Вестник ХГПУ. – 2002. – № 135. – С. 36–45. 14. Кизилова Н.Н. Влияние некоторых физических полей на механические процессы в биологических тканях: Автореф. дис. канд. физ.-мат. наук: 01.02.05 / Харьк. гос. ун-т. – Харьков, 1993. – 18 с. 15. Thacker W.C., Lavelle J.W. Stability of settling of suspended sediments // Phys. Fluids. – 1978. – Vol. 21. – № 2. – P. 291–292. 16. Дерягин Б.В. Устойчивость коллоидных систем (теоретический аспект) // Успехи химии. – 1979. – Т. 48. – № 4. – С. 675–721. 17. Теоретическое и экспериментальное исследование оседания эритроцитов: Исследования по биомеханике. Отчет о НИР / Ин-т механики. – № ГР 77066757. – М., 1990. – 52 с.

Поступила в редакцию 15.04.2005