

© Коллектив авторов, 2013
УДК 616-092

Б.И. Кузник¹, И.А. Файн², А.В. Каминский², О.Г. Максимова¹, Е.М. Кустовская¹

SKF как показатель биологического возраста системы гемостаза и сосудов у детей и взрослых в условиях нормы и патологии

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672090, Забайкальский край, Чита, ул. Горького, 39а

² Elfi-Tech Ltd, Rehovot, Israel

Предлагается неинвазивный метод для определения биологического возраста здоровых и больных людей, основанный на исследовании состояния системы гемостаза и сосудистой стенки. С этой целью вводится коэффициент SKF, отражающий скорость Броуновского движения эритроцитов в замкнутом отрезке сосуда. Показано, что чем тяжелее протекает заболевание, тем сильнее изменяется коэффициент SKF. Особенно выражено повышается SKF при сердечно-сосудистых и онкологических заболеваниях, а также при сахарном диабете. Приводятся доказательства, что SKF зависит от вязкости плазмы и крови, в значительной мере определяемой состоянием системы гемостаза. Кроме того, на коэффициент SKF оказывает влияние состояние сосудистой стенки.

Ключевые слова: SKF, биологический возраст, гемостаз, сосудистая стенка

B.I. Kuznik¹, I.A. Fain², A.V. Kaminski², O.G. Maksimova¹, E.M. Kustovskaya¹

SKF-index as an indicator of biological age of hemostasis and blood vessels in children and adults in norm and pathology

¹ Chita State Medical Academy, 39a, Gorkogo str., Chita, 672090, Zabaykalsky Krai, Russia

² Elfi-Tech Ltd, Rehovot, Israel

A novel noninvasive method of an assessment of the hemostasis system and the vascular walls functioning is proposed. This method is based on the methodology of dynamic light scattering (DLS). New index SKF, which is derived from the previously established relationship between the intravascular mobility of the erythrocytes and the biological age, has been introduced. We demonstrated that the degree of the severity of the diseases correlates with the SKF index. More specifically, an increased value of the SKF index was found for the groups with cardio-vascular, oncological diseases and diabetes mellitus. In addition we provided evidences that the SKF index depends on the blood and plasma viscosity related to activity stage of the hemostasis system as well as on the functioning of the vascular walls.

Key words: SKF, biological age, hemostasis, vascular wall

В настоящее время в клиническую практику все шире внедряются неинвазивные методы изучения состава и физико-химических свойств крови. К таковым, в частности, относится способ пульсоксиметрии, применяемый для определения оксигенации артериальной крови [12]. Сравнительно недавно была предложена методика так называемой окклюзионной спектроскопии (ОС), основанная на искусственной остановке кровотока на периферии с измерением оптического отклика на разных длинах волн [11].

Нами [6, 7] был предложен метод, позволяющий оценивать степень вязкости плазмы и кинетику агрегации эритроцитов. Этот способ основывается на комбинации

окклюзионной спектроскопии (ОС) и методики динамического рассеивания света (ДРС). Разработанный аппарат [11] реализует методику измерения изучаемых параметров на пальце по аналогии с пульс-оксигемометром. Методом ДРС осуществляется измерение рассеянного когерентного света. По виду спектра мощности флуктуаций и интенсивности рассеянного света можно рассчитать диаметр частиц, а также их распределение по размерам. Известно, что сигнал ДРС применяется как оптический метод для измерения подвижности рассеивающих свет частиц в суспензии. В классической методике ДРС измеряется временем затухания автокорреляционной функции. При использовании методики ДРС с целью измерения подвижности эритроцитов *in vivo* учитывается тот факт, что качественное описание автокорреляционной функции затруднено из-за ограниченного времени измерения и двигательных помех. Вот почему с этой целью используется более грубая, но

Для корреспонденции: Кузник Борис Ильич, д-р мед. наук, проф. каф. нормальной физиологии ФГБОУ ВПО «ЧГМА» Минздрава РФ. E-mail: bi_kuznik@mail.ru

устойчивая интегральная характеристика Фурье спектра сигнала S. Эта величина служит показателем, отражающим движение эритроцитов.

Как было установлено ранее [8, 10], величина S линейным образом связана с логарифмическим показателем возраста людей, т.е. \log возраста равен $\alpha \times S + \alpha$, где коэффициенты α и β определяются методом наименьших квадратов, как дающие минимальную ошибку между \log (возраста) и $SKF = \alpha \times S + \beta$. Предлагаемый нами коэффициент SKF (по фамилии авторов — Shenkman, Kuznik, Fine) равен $\alpha \times S + \beta$ и является неким биологическим эквивалентом подвижности эритроцитов, выраженным в логарифмических единицах возраста. Коэффициенты α и β фиксируются после калибровки и таким образом SKF это прямая и однозначная функция величины S. В то же время величина SKF более удобна для использования, чем S, из-за того, что ей можно приписать вполне определенный биологический смысл. В наших исследованиях коэффициент SKF отражает подвижность эритроцитов в искусственно замкнутом отрезке сосуда. Понятно, что величина SKF зависит от множества факторов, обсуждаемых в данном сообщении.

Далее нами было показано, что существует прямая корреляция между индексом SKF и возрастом обследуемых, т.е. чем больше возраст испытуемого, тем больше величина SKF [3, 10]. Естественно возникло предположение, что с помощью определения SKF можно судить о биологическом возрасте человека, как в условиях нормы, так и патологии.

Цель исследования — определение SKF при широком спектре заболеваний у людей разного возраста, а также выяснение механизма указанных сдвигов.

Методика

Наши наблюдения были проведены на 865 относительно здоровых и больных людях (мужчинах и женщинах) в возрасте от 1,5 до 85 лет с самой различной патологией. Здоровые лица составили 1-ю группу исследований (1). Все больные по тяжести патологического процесса условно были разделены на 2 группы: легкой и средней степени тяжести — 2-я группа; тяжелые больные составили 3-ю группу. К легкой группе заболевания мы отнесли пациентов, находящихся в стадии ремиссии; к

тяжелой — в острой стадии или в период обострения. Кроме того, к тяжелым больным мы причислили пациентов, перенесших инфаркты и инсульты, страдающих расстройствами кровообращения, проходящих курс химиотерапии после операционного вмешательства по поводу различных онкологических заболеваний, а также с диффузными поражениями соединительной ткани (ревматоидный артрит, СКВ). У всех испытуемых были проведены измерения оптического спектр-сигнала отраженного света прибором ELFI-3 [6—8], которые сводятся к следующим действиям. Больной может находиться в положении сидя или лёжа. Сенсор прикрепляется к основанию среднего или указательного пальца. Оператор активирует начало измерения через компьютер и на пневматическое кольцо подается давление 280 мм рт. ст. В течение 0,1 с происходит сдавливание сосудов в месте измерения и оптическая система начинает освещать пережатый участок пальца. Измеренный сигнал сохраняется в памяти компьютера для дальнейшей обработки. Через 20 с давление сбрасывается до нуля. После 15 с после перерыва проводилось повторное измерение. Всего выполнено 5 последовательных определений.

Статистическая обработка материала. Коэффициент линейной корреляции и существенность различий (R и r) между SKF и логарифмом возраста были вычислены в соответствии с классическим определением Пирсона.

Результаты и обсуждение

Одной из основных задач исследований было сравнение коэффициента SKF у здоровых и больных людей одной и той же возрастной группы (табл. 1).

Проведенные исследования показали, что чем больше возраст человека, тем больше SKF, и чем тяжелее протекает заболевание, тем сильнее возрастает SKF. Исключение из этого правила составляет лишь группа здоровых и больных людей в возрастной группе старше 35—59 лет. В этой группе SKF был таким же, как и у людей более старшего возраста. Это явление вполне объяснимо. Известно, что после 40—50 лет у большинства людей, считающих себя практически здоровых, выявляется атеросклероз и нередко — первые признаки гипертонической болезни, о чем пациенты даже не догадыва-

Зависимость коэффициента SKF от возраста и тяжести заболевания (M±SD)

Таблица 1

Группы	Возраст (лет)													
	1—5		6—9		10—15		16—18		19—34		35—59		>60	
	N	M±SD	N	M±SD	N	M±SD	N	M±SD	N	M±SD	N	M±SD	N	M±SD
1	38	0,89±0,16	119	1,00±0,17	81	1,04±0,20	17	1,11±0,18	153	1,30±0,16	53	1,40±0,15	10	1,43±0,05
2	52	0,92±0,16	36	1,04±0,19	73	1,09±0,20	18	1,22±0,25	19	1,37±0,25	43	1,42±0,2	18	1,45±0,12
3	13	1,04±0,78	17	1,00±0,24	43	1,18±0,16	45	1,28±0,17	—	—	36	1,47±0,1	10	1,45±0,18

Примечание. 1 — здоровые; 2 — больные с лёгкой и средней степенью тяжести; 3 — тяжелобольные; N — число обследованных

ются. Что же касается людей старше 60 лет, то у всех у них обнаруживаются атеросклеротические изменения в аорте. Это объясняет отсутствие существенной разницы в коэффициенте SKF в указанных возрастных группах. Кроме того, в группе здоровых людей в возрасте старше 60 лет оказалось сравнительно мало обследованных людей, что могло сказаться на результатах исследований.

В следующей серии изучено изменение коэффициента SKF у людей различного возраста, страдающих онкологическими (включая лейкозы) заболеваниями, сердечно-сосудистой патологией и сахарным диабетом 1-го и 2-го типов. В связи с относительно малым числом наблюдений, нам пришлось объединить отдельные возрастные группы. При этом средний возраст в группах здоровых и больных с различной патологией оказался сопоставимым (табл. 2).

Как видно из представленных данных, с увеличением возраста существенно возрастает коэффициент SKF. У онкологических больных, находящихся в стадии ремиссии, и у пациентов с сердечно-сосудистой патологией наблюдается значительное повышение SKF. Особенно резко возрастает SKF у детей больных сахарным диабетом.

Известно, что при онкологических заболеваниях, патологии сердечно-сосудистой системы и сахарном диабете 1-го и 2-го типов не только усиливается внутрисосудистое свёртывание крови вплоть до развития хронической стадии ДВС [1, 2, 3, 13] но и проявляется эндотелиаль-

ная дисфункция [1, 4, 5]. Решено было выяснить, в какой степени индекс SKF зависит от состояния свёртывающей системы крови, во многом определяющей её вязкость. В связи со сказанным изучены взаимосвязи между SKF и основными параметрами, характеризующими состояние коагуляционного гемостаза (табл. 3).

Представленные данные свидетельствуют, что относительно высокие коэффициенты корреляции обнаружены между исследуемым сигналом и МНО (международное нормализованное отношение), протромбиновым индексом, концентрацией протеина С, РФМК, РФМК + D-димер.

Таким образом, одним из ведущих факторов, определяющих величину SKF, является состояние свёртывающей системы крови. Известно, что содержание РФМК отражает интенсивность внутрисосудистого свёртывания крови. Высокая корреляционная взаимосвязь между показателями оптического сигнала и РФМК позволяет прийти к выводу, что с помощью предлагаемого метода можно составить общее представление об интенсивности внутрисосудистого свёртывания крови. Если к этому прибавить, что существует относительно высокая корреляция оптического эквивалента с уровнем фибриногена, то с помощью этого параметра и уровня РФМК можно с большой долей вероятности предположить наличие ги-

Таблица 2

Коэффициент SKF у здоровых и больных людей (онкологические заболевания, патология сердечно-сосудистой системы и сахарный диабет) различного возраста

Группы	Возраст (лет)					
	2 — 10		11 — 18		36 — 85	
	N	M±SD	N	M±SD	N	M±SD
Здоровые	171	0,98±0,18	87	1,06±0,19	83	1,426±0,14
Онкологические заболевания	10	1,021±0,2	13	1,187±0,17		
Заболевания сердечно-сосудистой системы	20	1,05±0,19	52	1,16±0,19	74	1,432±0,16
Сахарный диабет			17	1,28±0,2		

Таблица 3

Сравнительный анализ лабораторных тестов, характеризующих состояние гемостаза, и неинвазивных измерений

Параметр	Диапазон	Среднее	Стандартное отклонение	Корреляция, R (p)
АПТВ, с	20,6—79	35	8,6	0,27 (0,07)
МНО	0,81—5,8	1,3	0,75	0,55 (0,00012)
Протромбиновый индекс, %	10,4—142	83	32	0,54 (0,0012)
Протеин С, %	23,4—186	47	33	0,6 (0,000025)
АТ III, %	35—151	97	24	0,11 (0,5)
Фибриноген, г/л	1,4—7,16	3,7	1,08	0,35, (0,001)
D-димер мг/л	0,04—4	0,78	0,8	0,18 (0,028)
Плазминоген, %	58—140	103	18	0,2 (0,1)
I/фибриноген + РФМК, г/л	0,035—0,227	0,11	0,036	0,65 (5×10 ⁻⁷)
СОЭ, мм/ч	3—66	20	17,5	0,37 (0,002)

Примечание. В скобках указан показатель достоверности (p)

перкоагуляционного синдрома и даже его переход в диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови.

В то же время обнаружены высокие корреляционные связи между показателями МНО, протромбиновым индексом, с одной стороны, и измеряемым оптическим сигналом, — с другой. Полученные факты свидетельствуют о том, что с помощью измерения оптического сигнала можно контролировать и корректировать приём непрямых антикоагулянтов, поддерживая необходимый уровень протромбина (1). Представленные данные позволяют придти к заключению, что SKF в значительной степени зависит от подвижности эритроцитов, определяемой вязкостью плазмы и крови, значительно возрастающей у пожилых и старых людей [3, 8, 12].

Нам представляется, что вторым компонентом, влияющим на показатель SKF, является состояние сосудистой стенки, во многом определяющее уровень кровяного давления. Известно, что сосудистая стенка экспрессирует тканевой фактор (ТФ), естественные антикоагулянты и ингибиторы фибринолиза, определяющие ее роль в процессах свёртывания крови [1, 2, 4, 5]. При тяжелых заболеваниях, независимо от их природы, экспрессия ТФ резко возрастает, а секреция естественных антикоагулянтов и фибринолитических агентов значительно снижается [1, 4, 5, 9]. Вот почему при атеросклерозе, сопровождающемся расстройствами со стороны сердечно-сосудистой системы (инфаркты миокарда, ишемические и геморрагические инсульты, нарушение кровообращения), онкологических заболеваниях, врожденных и приобретенных тромбофилиях, сахарном диабете аутоиммунных процессах и др. отмечается развитие гиперкоагуляции и торможение фибринолиза [1]. Всё это приводит к повышению вязкости крови и, как следствие, снижению подвижности эритроцитов. Об этом, в частности, говорят и наши данные, представленные в таблицах, ибо, чем тяжелее протекает заболевание, тем сильнее повышается SKF независимо от возраста.

Представленные сведения позволяют сделать заключение, что коэффициент SKF с большой долей вероятности свидетельствует о биологическом возрасте человека, ибо последний в основном определяется состоянием его внутренней среды и сердечно-сосудистой системы. Заболевания, приводящие к изменению состава крови и состояния сосудистой стенки, сопровождаются увеличением биологического возраста. Разумеется, при острых заболеваниях это явление носит временный характер, после завершения патологического процесса SKF возвращается к

норме. Иное наблюдается при развитии таких хронических заболеваний, как атеросклероз, сопровождающийся тяжелыми расстройствами деятельности сердечно-сосудистой системы, онкологическая патология и сахарным диабетом. В этих случаях показатель SKF демонстрирует стабильно высокие цифры (биологический возраст увеличен). С улучшением состояния наблюдается его снижение, однако, не достигающее, как правило, нормы.

Список литературы

1. **Кузник Б.И.** Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. — Чита: Экспресс-издательство, 2010. — 828 с.
2. **Кузник Б.И., Скипетров В.П.** Форменные элементы крови, сосудистая стенка, гемостаз и тромбоз. — М.: Медицина, 1974. — 320 с.
3. **Кузник Б.И., Файн И.А., Ройтман Е.В., Каминский А.В.** Неинвазивные методы исследования системы гемостаза // Тромбоз, гемостаз, реология. — 2011. — №1. — С. 40—48.
4. **Bruinstoop E., van de Ree M.A., Huisman M.V.** The use of d-dimer in specific clinical conditions: a narrative review // Eur. J. Intern. Med. — 2009. — Vol. 20. — P. 441—446.
5. **Cosmi B., Lrgnani C., Tosetto A.** Sex, age and normal post-anticoagulation D-dimer as risk factors for recurrence after idiopathic venous Thromboembolism in the prolong study extension // J. Thrombosis and haemostasis. — 2010. — Vol. 8, №9. — P. 1933—1942.
6. **Fine I., Kaminsky A.** In vivo dynamic light scattering measurements of red blood cell aggregation // Proc. of SPIE. 2007. — Vol. 6436. — P. 64360C-1 — 64360C-10.
7. **Fine I., Kaminsky A.** Speckle-based measurement of the light scattering by red blood cells // Proc. SPIE. — 2011. — P. 78980A-1 — 78980A-14.
8. **Fine I., Kaminsky A., Kuznik B., Shenkman L.** A non-invasive method for the assessment of hemostasis in vivo by using dynamic light scattering // Laser Physics. — 2012. — Vol. 22, №2. — P. 1—7.
9. **Hinsbergh von V.W.M.** The endothelium: vascular control of haemostasis // Europ. J. Obstetr. Gynec. Reprod. Biol. — 2001. — Vol. 95. — P. 198—201.
10. **Kuznik B.I., Fine I.A., Kaminsky A.V.** Non-invasive method of the examination of the hemostatic system // Bull. Exp. Biol. Med. — 2011. — Vol. 151, №5. — P. 594—597.
11. **Goldberg W.I.** Dynamic Light Scattering. // Am. J. Phys. — 1999. — Vol. 67(12). — P. 1152—1160.
12. **Popel A.S., Johnson P.C.** Microcirculation and hemorheology // Annu. Rev. Fluid. Mech. — 2005. — Vol. 37, №43. — P. 69.
13. **Vitcovsky Y., Kuznik B., Solpov A., Magen E.** Status of platelet-lymphocyte aggregation in circulating blood of patients type 1 diabetes with and without diabetic neuropathy // IMAJ. — 2008, №10. — P. 691—694.

Поступила 12.10.12